

Postverlagsort Berlin

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

FÜHNER-WIELAND'S
SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN

UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
UND
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR GERICHTLICHE
UND SOZIALE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON
B. BEHRENS **H. OETTEL**
KIEL LUDWIGSHAFEN/RH.
K. WAGNER
MAINZ

19. BAND, 1. HEFT
MIT 33 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 16. MÄRZ 1961)



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GOTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Archiv für Toxikologie

Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen

Begründet 1930 von H. Wieland unter Mitwirkung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft. Band 1—14 unter dem Titel „Sammlung von Vergiftungs-fällen“ redigiert von Band 1—4 von H. Fühner, von Band 5—15/2 von B. Behrens.

Verlag F. C. W. Vogel, Leipzig-Berlin, ab Band 11 (1941) Springer, Berlin.

Archiv für Toxikologie. Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung in Heften, die zu Bänden zusammengefaßt werden. Der Preis des Bandes beträgt DM 88.—.

Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. B. Behrens, (24) Kiel, Hospitalstraße 20,
für Arbeiten allgemein toxikologischen Inhalts

Professor Dr. H. Oettel, (22b) Ludwigshafen/Rh., Gewerbegigienisch-
Pharmakologisches Institut der BASF,
für Arbeiten gewerbetoxikologischen Inhalts

Professor Dr. K. Wagner, (22b) Mainz, Langenbeckstraße 1,
für Arbeiten forensischen Inhalts

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 50 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist.

Wir bitten, die Hinweise auf der 3. Umschlagseite zu beachten.

Springer-Verlag

Heidelberg

Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901
Fernschreibnummer 04-61 723

Berlin-Wilmersdorf

Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreibnummer 01-83 319

19. Band

Inhaltsverzeichnis

1. Heft Seite

HOLSTEIN, E., Schädigungen durch Oxalsäure und Kleesalz bei Einwirkung auf die Haut	1
MANNAIONI, P. F., Über einen Fall akuter Strychnin-Vergiftung. Behandlung mit Barbituraten und Muskelrelaxantien	5
WOLFF, F., Tödliche Vergiftung durch Trinken des Desinfektionsmittels „C ₄ “	8
MENDEN, R., Beitrag zur Kasuistik der Argyrosis	15
SCHNEIDEGGER, S., Beitrag zur Frage der chronischen Phenacetinintoxication	19
THAL, W., L. LACHHEIN und M. MARTINEK, Welche Hämoglobinkonzentrationen sind bei Brunnenwasser-Methämoglobinämie noch mit dem Leben vereinbar?	25
WEINIG, E., und B. BÖRNER, Über den normalen Bleigehalt der menschlichen Knochen	34
SCHMIDT, G., Mikrochemische Identifizierung von Barbituraten mit Zwikkers Reagenz. Mit 32 Textabbildungen	49

Schädigungen durch Oxalsäure und Kleesalz bei Einwirkung auf die Haut*

Von

ERNST HOLSTEIN

(Eingegangen am 1. September 1960)

Akute Vergiftungen durch Oxalsäure und ihre Salze, insbesondere durch Kleesalz, haben sich oft ereignet. Dabei handelte es sich überwiegend um Fälle von Mord oder Selbstmord. Weniger häufig sind Vergiftungen durch Verwechslung dieser Stoffe mit Nahrungs- und Genußmitteln, zumal diese Substanzen auch im Haushalt für die verschiedensten Zwecke, z.B. als Reinigungsmittel, verwendet werden. *Chronische Vergiftungen* sind selten und betreffen wohl ausnahmslos im *Beruf entstandene Erkrankungen*, da Oxalsäure und ihre Salze in verschiedensten Industrien Verwendung finden.

Die Textilindustrie benutzt z.B. Kaliumoxalat als Beize im Zeugdruck und in der Tuchfärberei. In der Lederindustrie gebraucht man besonders Titankaliumoxalat und Titanammoniumoxalat zur Vorbehandlung beim Färben von Leder. Als Bleichmittel wird Oxalsäure in der Strohhutindustrie, in chemischen Wäschereien, in den Wachsschmelzen und in der Tanninherstellung verwendet. Umfangreich ist die Benutzung in der Holzindustrie zum Bleichen von Holz, aber auch als Bestandteil von Imprägnierungsmitteln gegen Feuer und für die Zwecke der Holzvergoldung. In Entrostungs- und Rostschutzmitteln des Metallgewerbes ist Oxalsäure vertreten. Mannigfaltig ist die Oxalsäureverwendung in der chemischen Industrie und in der hiermit in enger Verbindung stehenden Kunststoffherstellung. In vielen Putz- und Reinigungsmitteln sind Oxalsäure und ihre Salze enthalten, z.B. auch zum Polieren von Steinplatten. In Schaumlöschapparaten ist Oxalsäure anzutreffen. Kaliumoxalat dient dem Platinlichtdruck, Kaliumferrooxalat kommt als photographischer Entwickler vor. Vielseitige andere Verwendungszwecke können bei der Kürze der Darstellung nicht berücksichtigt werden.

Sicher sind viele *Erkrankungsfälle* in ihren Ursachen nicht erkannt worden, weil die Vielgestaltigkeit des Vergiftungsbildes nicht an eine chronische Schädigung durch Oxalsäure oder ihre Salze denken läßt. Außer der Einnahme des Giftes durch die Mundhöhle kommt bei der chronischen Schädigung die *Aufnahme durch die Haut* in Betracht, mit der ich mich im folgenden ausschließlich beschäftigen möchte.

Nach GROLNICK soll Oxalsäure bei einem Maler eine Gangrän der Finger verursacht haben. Er hatte 2 Jahre lang mit kurzen Unterbrechungen Fußböden mit einer Lösung von Oxalsäure abgerieben (ohne Gummihandschuhe). Zuerst verspürte er ziehende Schmerzen unter den Fingernägeln beider Hände; dann wurden die Finger steif, so daß sie nur mit Schwierigkeit gekrümmt werden konnten. Später traten

* Vortrag gehalten auf dem Internationalen Kongreß für Arbeitsmedizin, New York, Juli 1960.

Blaufärbung und Kältegefühl auf. — SCHWARTZ, TULIPAN und BIRMINGHAM schreiben von Cyanose der Nägel mit gangränösen Ulcerationen, Nagelausfall und Nagelbetteiterungen durch chronische Oxalsäureeinwirkung. — KLAUDER, SHELANSKI und GABRIEL berichten von einer Frau, die mit 5,3%iger Oxalsäurelösung Schlafwagen reinigte. Sie trug während dieser Arbeit Stoffhandschuhe. Schon nach kurzer Arbeitszeit traten entzündliche Reaktionen mit brennenden Schmerzen und Kältegefühl in den Fingern auf.

In unserer Klinik und Poliklinik für Berufskrankheiten kam der *Erkrankungsfall eines Tischlers* zur Begutachtung.

Der zur Zeit der Untersuchung 60jährige Mann hatte von 1912—1917 den Tischlerberuf erlernt und als Tischler gearbeitet. Von 1917—1918 stand er im Wehrdienst und übte seinen Beruf wieder bis 1921 aus. Von 1921—1947 war er im Telegraphendienst als Streckenarbeiter und Bauaufseher. Von 1947 an bis zu seiner Arbeitsunfähigkeit am 1. September 1949 arbeitete er als Beizer und Polierer in einer Möbelfabrik.

Im Herbst 1948 wurde die Produktion von furniertem Eichenholz aufgenommen. Dieses Holz wurde mit einer Kleesalzlösung (einige Hände voll auf einen Eimer warmes Wasser) gereinigt und gebleicht. Hierbei arbeitete der Betreffende ohne Gummihandschuhe und benutzte auch keine Hautschutzsalbe. Das Eichenholz wurde von ihm mit Bürsten bearbeitet, wobei er sich ständig beide Hände mit der Kleesalzlösung benetzte. Schon einige Tage nach Beginn dieser Tätigkeit trat ein hartnäckiges Brennen in den Händen auf. Am 1. 9. 49 wurde der Betreffende arbeitsunfähig. Der linke Daumnagel mußte infolge einer Nagelbettvereiterung entfernt werden. Nach Ausheilung der Nagelbettvereiterung konnte er seine Arbeit nicht wieder aufnehmen, da sich das Brennen in den Händen verstärkte und objektiv nach einem Arztbericht trophische Störungen, livide Verfärbungen und nekrotische Veränderungen an beiden Händen auftraten. Wegen der zunehmenden starken Schmerzen drängte der Patient auf *Fingeramputationen*. Sie wurden am 28. 1. 50, 16. 9. 50, 30. 6. 52 und 12. 5. 54 nacheinander durchgeführt, so daß zuletzt folgender Befund entstand:

An der rechten Hand fehlen die beiden Endglieder des zweiten und dritten Fingers und der vierte und fünfte Finger vollständig; an der linken Hand sind der Zeigefinger, einschließlich $\frac{2}{3}$ des zugehörigen Mittelhandknochens, am dritten und vierten Finger die beiden Endglieder und der fünfte Finger im Grundgelenk amputiert. Der pathologisch-anatomische Untersuchungsbefund spricht von total obliterierten Arterien im Gefäßnervenbündel.

Auch in dem erwähnten Erkrankungsfall mußte an die Möglichkeit einer Gefäßschädigung durch äußere Einwirkung einer Kleesalzlösung auf die Haut gedacht werden. Es wurde daher das *Tierversperiment* herbeigezogen, um festzustellen, ob diese Zusammenhänge wahrscheinlich sind.

Methodik

Die Schwänze von 30 Ratten wurden der Einwirkung von verschiedenen Konzentrationen der Oxalsäure und einer Kleesalzlösung täglich 1 Stunde an 7 aufeinanderfolgenden Tagen ausgesetzt. Zur Vornahme der Rattenversuche diente ein in der Toxikologischen Abteilung unseres Institutes für Arbeitshygiene entwickeltes Gerät. In Drahtkäfigen wurden die Tiere so eingeeengt, daß der Schwanz nicht zurückgezogen werden konnte. Der Schwanz tauchte in ein Reagenzas,

das mit 20 cm³ der Prüflösungen gefüllt war. Die Temperatur des umgebenden Wasserbades wurde durch einen Thermostaten auf 40° C gehalten, um gleiche Voraussetzungen für die Resorption zu schaffen. Zwei Tiere von jeder Gruppe wurden jeweils sofort nach Versuchsbeendigung getötet, 2 Tiere 7 Tage danach und 1 Tier nach 14 Tagen. Die Schwänze wurden mit Formalin fixiert und nach gründlicher Spülung mit Wasser in 5%iger Salpetersäure entkalkt. Aus 3 verschiedenen Stellen des Schwanzes wurde je ein Präparat entnommen und in Paraffin eingebettet. Ein Schnitt wurde nach der üblichen Methode mit Hämalaun-Eosin gefärbt. Zur Beurteilung der Gefäße wurde ein weiterer Schnitt nach der Weigertschen Elasticafärbung mit Kernechtrot und Resorcin-Fuchsin gefärbt.

Bei 12 Kaninchen wurden Mull-Läppchen den Ohren eingelegt, die mit Leukoplast fixiert waren. Die Mull-Läppchen wurden täglich mit 0,5 cm³ der entsprechenden Lösungen angefeuchtet. Versuchsdauer und Tötungstermine entsprachen der Anordnung beim Rattenversuch, ebenso die weiteren Präparationen der verschiedenen Ohrabschnitte.

Ergebnisse und Besprechung

An den Rattenschwänzen zeigten sich bei 2,5% Oxalsäure eine *Rötung* am distalen Schwanzende. Bei 5% traten *livide Verfärbungen* und *Ulcerationen* auf. Konzentrierte Oxalsäure erzeugte nur eine *Rötung* am Schwanzende. Ganz ähnliche Befunde zeigten die entsprechenden Kleesalzlösungen. Am Kaninchenohr führte 2,5%ige Oxalsäure zu *Rötungen* und *Ulcerationen*, die bei 5% stärker waren, bei konzentrierter Oxalsäure weniger stark. Kleesalzlösungen riefen in allen Konzentrationen nur *Rötungen* hervor.

Die *mikroskopischen Befunde* ergaben, daß auch ohne Ulcerationen der Haut die Entzündungsreaktionen in allen Gewebsschichten bis zum Knochen und Knorpel herab sich zeigten, unter anderem intermuskulär, perivasal und in Kontakt mit Haarfollikeln und Talgdrüsen. Bei ödematöser Auflockerung fanden sich Zellansammlungen, meist Bindegewebs- und Capillarwandzellen und nur wenige polymorphkernige Leukocyten, selten Lymphocyten. Wahrscheinlich wurde eine Störung im Ionen-Gleichgewicht verursacht, wodurch es zu Reizzuständen der Gefäße kam. Es traten Schwellung, Ablösung und Proliferation am Endo- und Perithel der Capillaren und Präcapillaren auf, wobei größere Arterien stärker leukocytär *entzündet* waren, plasmatische Durchtränkung und Aufsplitterung der Faserschichten sowie Schwund der Elastica boten. Bei Aufquellung des Intimaepithels fanden sich leukocytenarme *Plättchen- und Fibrinthromben*. Auch an venösen Gefäßen waren stärkere entzündliche Wandreaktionen vorhanden. Arterienveränderungen verursachten Nekrosen und kleine Abszeßbildungen. In der Heilungsphase zeigte sich eine Rückbildung der Reaktionsinfiltrate. Die Muskelfasern waren z.T. durch Bindegewebsfasern ersetzt worden.

Die Kaninchenohren zeigten auf Grund ihrer zarteren Haut im Gegensatz zur derberen der Rattenschwänze wesentlich stärkere entzündliche Reaktionen.

Die auffällige Erscheinung, daß hohe Konzentrationen von Oxalsäure und Kleesalzlösung weniger starke Erscheinungen hervorriefen, ist wahrscheinlich durch die eiweißfällende Wirkung bedingt, so daß ein weiteres Eindringen der Substanzen in die Tiefe der Haut hierdurch unmöglich gemacht wurde.

Eindeutig konnte der Nachweis erbracht werden, daß die Einwirkung von Oxalsäure und Kleesalz im Tierversuch oberflächliche Entzündungserscheinungen und unspezifische Gefäßprozesse auszulösen vermögen. Wenn auch die Übertragung tierexperimenteller Ergebnisse auf den Menschen nicht ohne weiteres möglich ist, so liefern diese Versuche doch einen bedeutungsvollen Hinweis, daß *Gefäßerkrankungen durch percutane Kaliumoxalatlösungen ausgelöst* werden können. Somit erschien auch die Annahme im höchsten Maße wahrscheinlich, daß die Verluste von erheblichen Teilen der Hände bei dem erwähnten Patienten durch beruflichen Umgang mit Kleesalzlösungen bedingt waren.

Dringend muß daher davor gewarnt werden, ohne besondere *Schutzmaßnahmen* solche Arbeiten auszuführen, bei denen ein inniger Kontakt der Haut mit Oxalsäure und ihren Substanzen erfolgt. Die Verwendung gestielter Werkzeuge, z. B. von Pinseln, und die Verwendung von Gummihandschuhen müssen zur Pflicht gemacht werden.

Zur Verhütung ernster Schäden muß schon bei den ersten Anzeichen eines bedrohlichen Zustandes, die sich häufig durch Auftreten von Schmerzen bei unbewegten Gliedmaßen bemerkbar machen, zunächst eine völlige Ruhigstellung erfolgen. Es muß versucht werden, eine bessere Durchblutung des Gewebes herbeizuführen durch physikalische Maßnahmen, wie Wechselbäder und Kurzwellen, lange Zeit hindurch, weiterhin durch Verabfolgung gefäßerweiternder Mittel, wie Nicodan, Priscol, Acetylcholin und Theophyllin. Auch langandauernde und oft wiederholte Blockaden von Nervensträngen und Ganglien mit Novocain sind zwecks Ausschaltung von Schmerzen und zur besseren Durchblutung angezeigt.

Literatur

- BÜNGER, W.: Oxalsäurevergiftung. Diss. Berlin 1935.
 FÜRCHÉ-MÜLLER, R.: Über die toxische Wirkung von Oxalsäure und Kleesalz. Diss. Berlin 1958.
 GROLNICK, M.: Case of early gangrene due to oxalic acid immersion. N.Y. St. ind. Med. **29**, 1461 (1929).
 HOWARD, C. D.: Chronic poisoning by oxalic with report of a case. J. industr. Hyg. **14**, 283 (1932).
 KLAUDER, J. V., L. SHELANSKI and K. GABRIEL: Industrial uses of compounds of fluorine and oxalic acid. Arch. industr. Hlth **12**, 412 (1955).
 SCHWARTZ, L., L. TULIPAN and D. J. BIRMINGHAM: Occupational diseases of the skin, 3. Aufl., S. 242. London: Henry Kimpton 1947.

Prof. Dr. med. habil. ERNST HOLSTEIN, Berlin-Köpenick, Ostendorfsstraße 43

Aus dem Pharmakologischen Institut und der Toxikologischen Klinik
der Universität Florenz (Direktor: Prof. Dr. P. NICCOLINI)

Über einen Fall akuter Strychnin-Vergiftung Behandlung mit Barbituraten und Muskelrelaxantien

Von

P. F. MANNAIONI

(Eingegangen am 15. September 1960)

Die gegenwärtige Seltenheit der freiwilligen Vergiftungen durch Strychnin (MOESCHLIN 1954; ALBAHARY 1954), der besondere Verlauf des klinischen Falles mit Rücksicht auf die eingenommene Menge und auf die Behandlung mit neu eingeführten Mitteln rechtfertigen unserer Ansicht nach das Interesse für die Veröffentlichung des Falles eines Selbstmordversuches mit 20 cg Strychnin-Sulfat, ein Fall, der in letzter Zeit in unsere Beobachtung gekommen ist.

Anamnese

A. F., 57jähriger Mann, Apotheker. Die Vorgeschichte ist negativ. Seine Verwandten fanden ihn am späten Vormittag in einem Zustand psycho-motorischer Erregung. Seine Frau gibt an, daß eine besondere Haltung der Lippenpalte, die verzerrt aussah und ein wiederholtes spastisches Öffnen und Schließen des Mundes ihren Verdacht wachrief. Wird auf unsere Station 1 Std nach Einnahme des Giftes eingeliefert.

Befund

Normotyp in gutem Allgemeinzustand. Die Psyche ist klar: Patient gibt selbst an, daß er während des Nachtdienstes in der Apotheke 20 cg Strychnin-Sulfat abgewogen und vormittags in einer Oblate eingenommen habe. Die Pupillen erscheinen erweitert, reagieren auf Licht und Konvergenz. Die Zunge wird mit Mühe wegen eines beginnenden Masseteren-Trismas herausgestreckt, zeigt Zittern. Man beobachtet Zittern und die Bildung von großen Muskelsträngen an den oberen und unteren Gliedmaßen. Alle Sehnenreflexe sind hochgradig gesteigert; Fußklonus nachweisbar. Die Atmung frequent, oberflächlich. Herztöne rhythmisch und kräftig. Bauch knetbar ohne schmerzhaft Punkte, Leber und Milz in normalen Grenzen. Ausgesprochene Schweißanfälle. Radialis-Puls rhythmisch, kräftig, 84 in der Minute. Blutdruck 145/70.

Behandlung und Verlauf

Die Anzeichen der spinalen Erregbarkeit (Trisma, Bildung von Muskelsträngen, Fußklonus und die genaue anamnestische Angabe der Giftmengen haben uns veranlaßt sofort die Behandlung der Strychnin-vergiftung mit einer tiefen Barbitursäure-Anaesthetie zu unternehmen.

Die Anaesthetie wird mittels Natrium-Pentothal (Farmotal 1 g intravenös), und Succinylcholin (Midarine, 50 mg intravenös) durchgeführt. Nach Erzielung einer tiefen Anaesthetie wird die Lufttröhre intubiert, um die Atmung kontrollieren zu können. So war es möglich, eine ausgiebige Magenspülung durchzuführen, der auch Tierkohle und Natriumsulfat zugegeben wurde. Als Stütztherapie wurden intravenöse iso- und hypertonische Einläufe mit Zugabe von 10 E Insulin angewendet, Gefäß-Schutzmittel, Diuretika, Theophyllinpräparate. Wir haben die tiefe Anaesthetie über 7 Std erhalten. Es ist zu bemerken, daß sich während der ersten Stunde der Anaesthetie, während die Pupillen miotisch waren, periphere Zeichen einer spinalen Erregbarkeit zeigten: die Plantar-Reflexe waren äußerst lebhaft und ihr Nachweis verursachte leichte jedoch deutliche Krämpfe in der gereizten Gliedmaße. Daher wurde die intravenöse Verabreichung von Pentothal, während der 7 Std dauernden Behandlung fortgesetzt (insgesamt 1,5 g). Die Barbitursäure-Anaesthetie wurde noch durch ein neues Phenothiazin-Derivat verstärkt: Acetyl-3-(Dimethylamino-3-propyl) Phenothiazin-Maleat (Plegicil) 10 mg intravenös.

Nach jeder aufgeteilten Darreichung von Farmotal und Plegicil schwächten sich die Plantarreflexe ab und beim Suchen derselben trat nicht mehr der Klonus auf.

Nach 7 Std wurden tiefe Anaesthetie und kontrollierte Atmung unterbrochen, man beschränkte sich auf eine weniger tiefe Narkose durch Darmeinläufe mit Chloralhydrat 4 g und Amobarbital (Amytal) 400 mg. Außerdem verabreichte man alle 5 Std intramuskulär eine Spritze von Fargan (Dimethylamino-2-Methyl-1-Äthyl-N-Dibenzoparathiazin) 25 mg, und 25 mg Talofen (Dimethylaminopropyl-N-Phenothiazinhydrochlor.).

Trotz reichlicher Darreichung der Neurosedativa blieb der Muskeltonus erhöht: das Entfernen der Tracheal-Sonde war ziemlich schwierig und obere und untere Gliedmaßen zeigten noch einen ausgesprochenen Hypertonus und eine Verstärkung der Sehnenreflexe. Wir haben deshalb ein neues Mittel mit spinal depressiver Wirkung angewendet: Glycerin-Guajacol-Äther (Myorelax) 2 g bei langsamem intravenösem Einlauf. Wir haben bemerken können, daß nach ausgeführtem Einlauf Muskeltonus, Sehnen- und oberflächliche Reflexe normal erschienen.

Patient erwacht nach 24 Std seit Beginn der Anaesthetie und zeigt ein gutes Allgemeinbefinden: Psyche ist vollkommen frei, und eine vollständige neurologische Untersuchung läßt jedes Zeichen eines Schadens am Zentral- oder peripheren Nervensystem vermissen. In den nächsten 2 Tagen trat erhöhte Temperatur von undulierendem Typ auf, die man einer Infektion der unteren Harnwege zuschreiben konnte, wie die Harnuntersuchung zeigte und die durch den Dauerkatheter während

der tiefen Anaesthetie und der darauffolgenden Narkose verursacht worden war. Die funktionelle Untersuchung am 2. Tage ergab: Elektrokardiogramm normal; Röntgenaufnahme des Thorax normal; Blutzucker 0,98 %; Blutstickstoff 0,24 %; Blutkalium 3,84 Meq/l; Blutnatrium 130,45 Meq/l; Leberfunktionsproben negativ. Patient wird am 8. Tage geheilt entlassen.

Besprechung

Das Andauern des verstärkten Muskeltonus während der tiefen Barbiturnarkose und sein Verschwinden nach Behandlung mit Glyceringuajacol-Äther erscheinen uns als die wichtigsten Beobachtungen in unserem Falle. Der Hypertonus und die Neigung auf den plantaren Reiz mit Krampfanfällen der unteren Gliedmaßen zu antworten entsprechen der durch das Strychnin bedeutend erhöhten spinalen Reizbarkeit. Die Dosis von 20 cg für einen Erwachsenen ist ohne weiteres als tödlich anzunehmen: SCHRADER führt als tödliche Dosis 100—300 mg an, derselben Meinung ist FÜHNER, PARAF und BERNARD schildern einen Fall schwerster Strychninvergiftung bei einer 38jährigen Frau, die 27 cg eingenommen hatte. Man muß demnach annehmen, daß die Menge, die unser Patient eingenommen hatte, fähig war, die bedeutende motorische Reaktion und den muskulären Hypertonus auch während der tiefen Anaesthetie hervor zu rufen. Man muß mit großer Wahrscheinlichkeit das Verschwinden des Hypertonus der Muskelerschaffenden Wirkung des Glyceringuajacol-Äthers zuschreiben. Dieses Mittel ist seit kurzem als Hilfsmittel zur Anaesthetie eingeführt worden. Seine Wirkung ähnelt jener des Myonesine, der es sich auch vom chemischen Standpunkt aus nähert. Es erscheint fähig eine deprimierende Wirkung auf die mono- und plurisynaptischen spinalen Reflexe auszuüben und dürfte mit Erfolg als Gegenmittel bei der durch Strychnin erzeugten spinalen Reizbarkeit angewendet werden.

Literatur

- ALBAHARY, C.: *Maladies médicamenteuses*. Paris: Masson & Cie. 1953.
BERGER, F.: Spinal cord depressant drugs. *Pharmacol. Rev.* 1, 243 (1949).
FÜHNER, H.: Zit. nach S. MOESCHLIN.
MOESCHLIN, S.: *Clinica e terapia degli avvelenamenti*. Firenze: Macri 1954.
PARAF, J., et J. BERNARD: Intoxication strychnique grave guérie par l'administration intraveineuse à doses massives d'un barbiturique. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*: 49, 1324—1326 (1933).
SCHRADER, G.: Strychnin-Vergiftungen. *Samml. Vergiftungsf.* 8, C 39 (1937).

Dr. P. F. MANNAIONI,

Istituto di Farmacologia dell'Università di Firenze (Italien), Viale Morgagni 65

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Magdeburg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. H. ESSBACH)

Tödliche Vergiftung durch Trinken des Desinfektionsmittels „C₄“

Von

F. WOLFF

(Eingegangen am 31. Oktober 1960)

Berichte über tödliche Vergiftungen mit Desinfektionsmitteln vom Typ der quaternären Ammoniumbasen sind in der einschlägigen Literatur selten. Zu dieser Gruppe von Substanzen gehört als ältestes das Zephirol (Hersteller Farbenfabriken Bayer, Leverkusen), eingeführt im Jahre 1935 von DOMAGK. Ähnliche Zusammensetzung, nämlich die einer 10 bis 16%igen wäßrigen Lösung von hochmolekularen Alkyldimethylbenzylammoniumchloriden, besitzt das von den VEB Leuna-Werken hergestellte C₄.

Zu den wichtigsten Eigenschaften dieser Desinfektionsmittel gehört neben großer baktericider Wirkung die von den Herstellern hervor gehobene fehlende oder sehr geringe Toxicität bei äußerlicher Verwendung entsprechend den Gebrauchsvorschriften. Aus diesen Gründen heraus gelten sie als weitgehend indifferent für den menschlichen Organismus. Ihre Schädlichkeit in höheren Konzentrationsbereichen, besonders bei parenteraler und enteraler Verwendung, ist praktisch nicht bekannt. Bei den wenigen publizierten und uns zugänglichen Fällen von Intoxikationen gelangten fast stets konzentrierte handelsübliche Lösungen zur Einwirkung. Von diesen Vergiftungsfällen sind in unserem Zusammenhang die nachfolgenden von Interesse. Sie seien daher kurz dargestellt:

WEBER (1943) berichtet über die suicideale Vergiftung einer 25jährigen Frau von 56,8 kg Körpergewicht. Ihren eigenen Angaben nach trank sie gegen 21⁰⁰ Uhr 300 cm³ Zephirol und gegen 2⁰⁰ Uhr nachts weitere 200 cm³. Zusätzlich will sie noch 3 Tabletten Luminal genommen haben. Sie wird am Morgen bewußtlos aufgefunden, unter anderem mit sehr oberflächlicher Atmung und schlaffer Extremitätenmuskulatur. Auf Magenspülung und entsprechende Behandlung mit Analeptika wird sie gegen 10⁰⁰ Uhr ansprechbar. Nach einigen Wochen ist die Vergiftung ohne Residuen überstanden.

KREFFT (1954) beschreibt einen Fall von tödlicher C₄-Vergiftung durch rectale Applikation. Ein 50jähriger Patient erhält infolge Verwechslung an Stelle einer 3%igen PAS-Lösung 300 cm³ handelsübliche C₄-Lösung als Klysma mit geringem Ultraphen-Zusatz. Unmittelbar danach traten Darmschmerzen, Schwindelgefühle sowie Farbveränderungen im Gesicht des Patienten auf. Exitus letalis etwa 5—6 min nach dem Klysma.

Weitere Berichte über Intoxikationen mit quaternären Ammoniumbasen liegen vor von:

OXENIUS (1944): Verwechslung des Diphtherieimpfstoffes bei einem öffentlichen Impftermin mit Zephirol. Über 100 Kinder erhielten eine Einspritzung von 1 cm³ Zephirol in den Oberarm. Es entstanden nur langsam heilende, teilweise tiefe Gewebnekrosen sowie Abszesse am Orte der Applikation.

ARNOLD und KREFFT (1952): Letal verlaufender Abtreibungsversuch eines Arztes 40—50 min nach dem Eingriff, wahrscheinlich durch intrauterine Instillation einer 20%igen Zephirollösung, bezogen auf die Handelslösung. Es bestand allerdings auch die Möglichkeit einer protrahierten Luftembolie als Todesursache.

SPANN (1954), HERMANN (1955): Anlässlich einer kosmetischen Operation wurde infolge Verwechslung anstelle einer Novocainlösung 20 cm³ Zephirolstammlösung in die rechte Gesichtseite zur Lokalanästhesie eingespritzt. Es entstanden schwerste Gewebnekrosen. Exitus letalis nach 16 Tagen unter dem Bilde einer Allgemeinintoxikation mit Niereninsuffizienz und Knochenmarkschädigung.

Veranlassung zu vorliegendem Bericht gibt ein Fall tödlicher Vergiftung durch perorale C₄-Aufnahme. Das fast 2 Jahre alte männliche Kleinkind D. T. war seit dem 7. Juni wegen einer akuten Nephritis in klinischer Behandlung. Es trat volle Heilung ein, so daß der Junge aufstehen konnte. Da seine Entlassung bevorstand, sollte am 5. August eine Nierenbelastungsprobe durchgeführt werden. An diesem Tage ließ ihn die betreuende Schwester etwa 10 min unbeaufsichtigt, da sie aus der Waschküche Windeln holen sollte. In dem Krankenzimmer stand eine für das Kind zugängliche Mensur mit handelsüblicher C₄-Lösung auf dem Zwischenbrett eines Waschtisches. Die Mensur wurde täglich aus einer Originalflasche aufgefüllt. Aus diesem Gefäß, das etwa 40—50 cm³ C₄ enthielt, trank das Kind eine Menge von etwa 20 cm³. Der Vorfall wurde von einer Stationsgehilfin bemerkt, und sie rief gleich die Stationschwester herbei. Diese fand das Kind weinend und hustend vor. Es wurde von ihr sofort eine Magenspülung mit Fencheltee vorgenommen. Inzwischen traf auch die herbeigerufene Stationsärztin ein. Das Kind war zu diesem Zeitpunkt bereits bewußtlos. Es war cyanotisch im Gesicht, machte schnappende Atemzüge und hatte Schaum vor dem Munde. Der Puls war langsam, der Körper schlaff. Die Bewußtlosigkeit trat nach Angaben der Stationsärztin wenige Minuten nach der Einnahme des C₄ ein. Etwa 10—15 min später sistierten Atmung und Puls. Die sofortigen therapeutischen Maßnahmen, wie die Magenspülung, Verabreichung von Herz- und Kreislaufmitteln, Sauerstoff und künstliche Atmung, zeigten keinen Erfolg. Der inzwischen eingetretene Tod wurde etwa 20 min nach der C₄-Einnahme mit Sicherheit festgestellt.

Die Leichenöffnung erfolgte 26 Std später in unserem Institut. Die wichtigsten Befunde aus dem Obduktionsprotokoll (D. T. Nr. G 115/57) seien auszugsweise angegeben:

Äußere Besichtigung. Leiche eines 2jährigen männlichen Kleinkindes von 92 cm Körperlänge und 10 kg Körpergewicht. Guter Ernährungszustand. Totenstarre erhalten, blaugraurote hypostatische Totenflecke. Pupillendurchmesser beiderseits 5 mm. Vor und in den Nasenöffnungen sowie auf der Oberlippe angetrockneter weißlicher Schaum. An der Ober- und Unterlippe ringförmiger, 3—4 cm breiter,

rötlich-brauner Vertrocknungssaum mit vermehrter Gefäßinjektion. An den Innenseiten fetzige Ablösung der weißlichen, gequollen erscheinenden Schleimhaut. Zustand nach intrakardialen und intramuskulären Injektionen.

Innere Besichtigung. Flüssiges dunkelblaurotes Blut in den Gefäßen und Hohlräumen. Blutfülle der parenchymatösen Organe: Leber 505 g mit blutreicher, feuchtglänzender Schnittfläche; Milz 55 g; Nieren je 40 g mit glatter Oberfläche und dunkelblauroten feuchten Schnittflächen. Feuchte Hirnswellung (Groß- und Kleinhirn 1210 g) mit Zeichen geringen Hirndrucks. Deutliche Erweiterung der rechten, geringere der linken Herzkammer. Akutes Lungenemphysem, partielles feinblasiges Ödem, das sich in die Bronchien fortsetzt. Flächenhafte, fetzige Ablösung der weißlich verfärbten Rachen- und Speiseröhrenschleimhaut, auch bei unversehrt erscheinenden Abschnitten auf leichten Fingerdruck Ablösung von der Unterlage. Zungenschleimhaut makroskopisch unauffällig. Im Magen etwa 100 cm³ bräunlicher flüssiger Inhalt ohne charakteristischen Geruch. Intensive rötliche Verfärbung der Magenschleimhaut, geringgradige Ablösung auf den Faltenkuppen. Zwölffingerdarm unauffällig.

Histologische Untersuchungen. 1. *Lungen* (HE). Vorwiegend akutes Emphysem. Kleinfleckige, verstreuthedige Dystelektasen mit zellfreiem Ödem. Auffallend starke Hyperämie der Septumcapillaren und größeren Lungengefäße. Vereinzelt intraalveoläre Blutungen. Leichte murale Bronchitis und Bronchiolitis.

2. *Herzmuskel, li. Kammer* (HE). Interstitielles Ödem. Leichte Lockerung des Gewebegefüges.

3. *Leber* (HE, Sudan III). Capilläre Hyperämie, Erweiterung der Zentralvenen, Bildung Diascher Räume mit zellfreiem Exsudat. Verstreuthedige Einzelzellnekrosen innerhalb der Leberläppchen. Neutralfett in Spuren unregelmäßig verteilt.

4. *Speiseröhre* (HE). Akute chemische Koagulationsnekrose; erhebliche Verschrumpfung und Alteration der Mucosa. Schrumpfung und Abflachung der Epithelzellen mit verwischten Zellgrenzen. Spindelförmig ausgezogene pyknotische Kerne, Kernsubstanz strukturlos und chromatinreich. Sehr dichte, bandartige Lagerung der basalen Epithelzellen und ihrer Kerne. Stellenweise strangförmige Abhebung der lumenwärts geschrumpften Zellschichten. Vereinzelt annähernd unverändert erhaltene Schleimhautpartien. Maximale Erweiterung der Capillaren und venösen Gefäße der Mucosa und Submucosa, in ihren Lichtungen reichlich Erythrocytenschatten. Arterien bzw. Arteriolen unauffällig. Ring- und Längsmuskelschicht o. B. In der Adventitia Erweiterung der venösen Gefäße.

5. *Magen* (HE). Im Fundusgebiet stellenweise völliges Fehlen der Schleimhaut. Einzelne erhaltene basale Epithelschichten zeigen Schrumpfung des Zelleibes und des Zellkernes, ähnlich den Veränderungen im Oesophagus. Im wesentlichen erhaltene Mucosa, jedoch mit erheblicher Lockerung der Gewebsstruktur. Starke Hyperämie der Schleimhautcapillaren, besonders in der Submucosa. Reichlich Einzellymphknötchen vorhanden.

6. *Milz* (HE, Eisenfärbung). Auffallend große Milzkörperchen mit breitem Reaktionszentrum und relativ schmaler Follikelrandzone. Sehr blutreiche rote Pulpa mit erheblicher Erweiterung der Sinus. Eisen: negativ.

7. *Nieren* (HE). Zellreiche kindliche Glomerula mit mäßiger Blutfülle. Stellenweise Schlingen miteinander verhaftet, im Kapselraum retrahiert. Geringe trübe Schwellung der Hauptstücke. Auffallende Hyperämie mit fleckförmigen Markblutungen. Kein Anhalt für akute entzündliche Alterationen.

8. *Gehirn*. Frontal-, Occipital-, Stamm- und Kleinhirn, Pons, Medulla oblongata und Cervicalmark (HE): Hyperämie der Leptomeninx sowie der Rinden- und Markcapillaren. Erweiterte Virchow-Robinsche Räume.

Sektionsdiagnose. Akute perorale Intoxikation mit dem Desinfektionsmittel C₄.

Chemische Untersuchung¹. Zur chemischen Untersuchung gelangten: der verbliebene Rest von 24 ml C₄ aus dem Standgefäß, der Mageninhalt (70 g), Dünndarminhalt (55 g) und 15 ml Blut.

Nach den durchgeführten Reaktionen (mit Jod-Jodkalium-Lösung, Nessler-Reagens, Salpetersäure, Silbernitratlösung, Permanganatreaktion nach E. FLOROW — Erfassungsgrenze derselben 1:10000 —) handelt es sich bei dem Restinhalt des Standgefäßes um die Lösung eines Gemisches alkylierter quaternärer Ammoniumbasen (Alkyldimethylbenzylammoniumchloride), das als wäßrige Lösung, z. B. unter dem Namen C₄, im Handel ist. Die quantitative Bestimmung des Wirkstoffgehaltes nach dem I.G.-Verfahren (Fällung der Invertseife mit Kaliumbichromat, jodometrische Bestimmung des nichtverbrauchten Kaliumbichromats) ergaben einen Gehalt von 16,6%. Vermutlich handelt es sich somit um eine unverdünnte, handelsübliche C₄-Lösung. Magen- und Dünndarminhalt wurden nach entsprechender Aufarbeitung und Reinigung auf die Anwesenheit von quaternären Ammoniumbasen (Invertseifen) geprüft. Dabei konnten nach den vorstehend angegebenen Reaktionen nur im Mageninhalt Invertseifen nachgewiesen werden. Die quantitative Bestimmung ergab hier einen Gehalt von 130 mg-% Wirkstoff. Im Blut konnten keine Veränderung und keine quaternären Ammoniumbasen nachgewiesen werden.

Zusammenfassung der chemischen Untersuchung. 1. Bei der Flüssigkeit (Inhalt aus dem Standgefäß) handelt es sich um eine 16,6%ige Lösung einer Invertseife, vermutlich C₄.

2. Im Mageninhalt konnten mit den vorstehend angegebenen Reaktionen Invertseifen nachgewiesen werden. Die quantitative Bestimmung ergab einen Gehalt von 130 mg-%.

3. Im Dünndarminhalt und im Blut waren keine Invertseifen nachweisbar.

Wie bereits hervorgehoben, ist die Toxizität der quaternären Ammoniumbasen, von KUHN als Invertseifen bezeichnet, in höheren Konzentrationsbereichen bei enteraler und parenteraler Anwendung praktisch nicht bekannt. Erst sporadisch auftretende Vergiftungsfälle gaben Anregung für entsprechende Untersuchungen (HOHENSEE, KREFFT, ARNOLD u. KREFFT).

Zu den wichtigsten toxischen Eigenschaften der quaternären Ammoniumverbindungen gehört ihre curareähnliche Wirkung. Die Erregbarkeit der quergestreiften Muskulatur wird dadurch gehemmt bzw. aufgehoben. Es treten schlaffe Lähmungen auf. Die Invertseifen greifen wie Curare an den motorischen Endplatten an. Diese Verbindungen zeichnen sich ferner durch große Oberflächenaktivität aus (SCHNEIDER, HOHENSEE, HAUSCHILD), sie setzen die Oberflächenspannung des Wassers herab und sind gute Netzmittel. Aus diesem Grunde werden sie sehr leicht adsorbiert (HAUSCHILD) bzw. resorbiert. Durch ihren hydrophilen und lipophilen Teil im Molekül sind sie sowohl wasser- als auch lipoidlöslich und

¹ Die chemischen Untersuchungen verdanken wir dem Bezirks-Hygiene-Institut Magdeburg, lebensmittelchemische und chemische Abteilung.

besitzen daher gute Emulgatoreigenschaften. Invertseifenlösungen haben in bestimmten Konzentrationsbereichen eiweißfällende Eigenschaften (KUHN). Auf diesen beruht die baktericide Wirkung sowie die Fähigkeit zur Hämolyse und Fermentblockade (KUHN, HOHENSEE, HAUSCHILD).

Im Rahmen seiner experimentellen Untersuchungen zur Toxizität der quaternären Ammoniumbasen verwendete HOHENSEE handelsübliche Lösungen dieser Substanzen, wie Zephirol, C₄ und Hydramon. Bei Injektionen in den Bauchlymphsack und peroralen Gaben trat die curareähnliche Wirkung bei Kaltblütern (Frosch) als typische Lähmung in Erscheinung. Der gleiche Effekt wurde bei Injektionsversuchen an weißen Mäusen erzielt, während 14tägige perorale Gaben bei der Ratte wirkungslos blieben. Aus diesem Grunde verneint HOHENSEE die curareähnliche Wirkung der quaternären Ammoniumbasen bei Warmblütern nach peroraler Aufnahme. Der gleichen Ansicht ist auch HAUSCHILD, da Invertseifen nicht resorbiert würden.

In unserem Zusammenhang sind die Tierversuche von KREFFT bedeutungsvoll, die er anlässlich eines Vergiftungsfalles bei rectaler C₄-Applikation durchgeführt hatte. Bei seinen Untersuchungen wurde Hunden unter anderem eine konzentrierte handelsübliche C₄-Lösung durch Einlauf in das Rectum instilliert. Bei 0,23 bzw. 0,5 g/kg Körpergewicht trat in wenigen Minuten ein curareähnlicher Effekt auf, welcher zur tödlichen Lähmung der Skelet- und Atemmuskulatur führte. Aber auch die intravesicale Applikation von C₄-Handelslösung führte bei Kaninchen zu den gleichen raschen tödlichen Lähmungserscheinungen. ARNOLD und KREFFT sahen bei intraperitonealer Einspritzung konzentrierter C₄-Lösungen von 0,10, 0,11 und 0,12 g/kg Körpergewicht beim Meerschweinchen auch schlaffe Lähmungen, die gleichfalls letal verliefen.

Bei der Beurteilung der hier geschilderten tödlichen C₄-Vergiftung durch perorale Aufnahme einer nicht genau bekannten, wahrscheinlich jedoch unter 20 cm³ (Magenspülung) betragenden, konzentrierten Menge lassen sich zum Teil Vergleiche zu den bisher bekannt gewordenen Fällen ziehen (Fall von KREFFT), zum Teil stehen sie zu diesen im Widerspruch (Fälle von WEBER und SPANN). Folgende Erwägungen sind unseres Erachtens geeignet den Zusammenhang zwischen der C₄-Aufnahme und dem Todeseintritt zu erhärten:

1. Die Vergiftung betraf den gesunden Organismus eines 2jährigen Kleinkindes. Die Nephritis war klinisch schon abgeklungen. Die histologische Untersuchung der Niere ergab praktisch keinen wesentlichen pathologischen Befund, so daß an dem letalen Ausgang der C₄-Vergiftung keine vorbestehenden Krankheiten mitgewirkt haben.

2. Die wirksame Substanz — quaternäre Ammoniumbasen — wurde sowohl im Flüssigkeitsrest in der Mensur als auch im Magen qualitativ und quantitativ nachgewiesen. Sonstige Beimengungen bzw. Verunreinigungen lagen nicht vor.

3. Die klinischen Symptome, unter denen die Vergiftung abgelaufen ist, boten das Bild einer raschen, etwa in 10 min erfolgten Atemlähmung mit vorausgehender schlaffer Lähmung der Skelettmuskulatur, Cyanose, Dyspnoe und Bewußtlosigkeit. Es besteht hier bei ähnlichen Resorptionsbedingungen eine deutliche Parallele zum Vergiftungsbild bei rectaler C₄-Applikation und Übereinstimmung hinsichtlich der curareähnlichen Wirkung bei Tierversuchen mit hohen C₄-Dosen.

4. Auch die schweren Alterationen des oberen Verdauungstraktes — besonders der Speiseröhre — sind Zeichen für die sehr differente Wirkung der konzentrierten C₄-Lösung auf die Schleimhaut, die in kürzester Zeit zu einer flächenhaften Koagulationsnekrose geführt hat, wobei aber der deutlichen sauren Reaktion der Originallösung (pH-Wert 2,5) eine wichtige Rolle zukommt.

5. Entscheidend für den schnellen Vergiftungseffekt dürfte die starke Oberflächenaktivität der im C₄ enthaltenen Invertseifen gewesen sein, die sich resorptionsbegünstigend ausgewirkt hat. Es muß dadurch eine so hohe Resorptionsgeschwindigkeit vorgelegen haben, daß trotz der fast unmittelbar an die C₄-Einnahme erfolgten Magenspülung die Aufnahme einer letalen Dosis nicht verhindert werden konnte.

Die oben genannten Kriterien lassen die Annahme zu, daß im vorliegenden Falle zwischen peroraler C₄-Aufnahme und ihren Folgen sowie dem Tod des Kleinkindes unmittelbarer Kausalzusammenhang besteht. Dieses Ereignis beweist im Gegensatz zu bisherigen Auffassungen, daß Invertseifen auch bei peroraler Aufnahme resorbiert und toxisch wirksam werden können. Der Widerspruch zum Fall von WEBER, bei dem 500 (!) cm³ Zephirol getrunken und die Vergiftung nach anfänglichen schweren Symptomen überstanden worden ist, läßt sich nur schwer überbrücken. Aus dem Bericht ist nicht zu entnehmen, ob es sich um eine konzentrierte handelsübliche Zephirollösung gehandelt hat oder ob eventuell eine schon zubereitete verdünnte Desinfektionslösung getrunken worden ist. Möglicherweise muß auch beim Vergleich mit unserem Fall die größere Giftempfindlichkeit des Kleinkindes von 2 Jahren in Rechnung gestellt werden.

Die genaue Wirkungsweise der Invertseifen auf den Warm- und Kaltblüterorganismus ist nicht bekannt. Deshalb gelingt es kaum, alle die hier angeführten Fälle auf einen Nenner zu bringen. Der Effekt toxischer Dosen besteht in einer curareähnlichen Wirkung, wobei der Angriffspunkt ebenfalls an den Synapsen zu liegen scheint. Auch die von uns geschilderte Vergiftung belegt diese, besonders im Falle von KREFFT so deutlich in Erscheinung getretene Wirkung. Auf Grund andersartigen Verlaufes sah SPANN in seinem Fall keinen solchen Effekt. Allerdings wurden hier nur 10 cm³ einer handelsüblichen Stammlösung Zephirol anstelle von Novocain intramuskulär eingespritzt. Eine ähnliche parenterale Anwendungsweise erfolgte in den rund 100 Fällen

von Verwechslung des Di-Impfstoffes mit Zephirol (Fälle von OXENIUS). Auch hier traten keine curareähnlichen Wirkungen auf, sondern das Zephirol erwies sich als äußerst gewebsunfreundlich durch Bildung ausgedehnter lokaler Nekrosen mit starker Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Zum Ausbleiben der curareähnlichen Wirkung kann nur vermutungsweise angenommen werden, daß die hierfür erforderliche Dosis bei dieser Resorptionsform nicht ausreichend war. Andererseits ist auch bekannt, daß durch Eiweißzugaben Invertseifen „denaturieren“ können und einen Teil ihrer Eigenschaften (z. B. die baktericide Wirkung) verlieren (KUHN usw.). Schließlich darf bei dem widerspruchsvollen Verlauf der geschilderten Fälle auch die Tatsache nicht außer acht gelassen werden, daß dieses sehr verbreitete Desinfektionsmittel keine Reinsubstanz, sondern ein Gemisch von quaternären Ammoniumbasen verschiedener Kettenlänge darstellt, welches bei der Herstellung nicht immer völlige Gleichheit der Zusammensetzung aufweist.

Zusammenfassung

Erstmalige Beobachtung einer tödlichen Vergiftung durch Trinken von handelsüblicher konzentrierter C₄-Lösung bei einem 2jährigen Kleinkind. Exitus nach 10—15 min unter den klinischen Zeichen einer Erststickung infolge curareähnlicher Wirkung. Pathologisch-anatomischer Befund unspezifisch.

Literatur

- ARNOLD, W., u. S. KREFFT: Untersuchungen zur Toxizität des Zephirols. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **41**, 297 (1952).
- DOMAGK, G.: Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln. Dtsch. med. Wochr. **61**, 829 (1935).
- FLÖTOW, E.: Nachweis und Bestimmung der quaternären Ammoniumverbindungen in Desinfektionsmitteln. Pharm. Zentralh. **83**, 181 (1942).
- HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. Leipzig: Georg Thieme 1958.
- HERMANN, A.: Über seltene Vergiftungen bei der Anaesthetie. Z. Laryng. Rhinol. **34**, 69 (1955).
- HOHENSEE, F.: Über die curareähnliche Wirkung von Invertseifen. Z. ges. inn. Med. **6**, 219 (1951).
- KREFFT, S.: Tödliche Vergiftung durch rectale C₄-Applikation. Arch. Toxikol. **15**, 391 (1954/55).
- KUHN, R., u. H. J. BIELIG: Über Invertseifen I; die Einwirkung von Invertseifen auf Eiweißstoffe. Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1080 (1940).
- OXENIUS, K.: Eine Zephirol-Massenvergiftung. Kinderärztl. Prax. **16**, 340 (1948).
- SCHNEIDER, E.: Invertseifen und ihre pharmazeutische Verwendung. Süddtsch. Apoth.-Ztg **90**, 504 (1950).
- SPANN, W.: Über die toxische Wirkung von Zephirol auf den menschlichen Organismus. Arch. Toxikol. **15**, 196 (1954/55).
- WEBER, W.: Über einen Fall von Vergiftung mit Cephrol. Führer-Wielands Slg Vergift.fälle **10**, A 813, 165 (1939).

Oberarzt Dr. med. F. WOLFF, Patholog. Institut, Magdeburg, Leipziger Str. 44

Aus der Psychiatrischen Klinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf und der
Rheinischen Landesheilanstalt und Nervenklinik Düsseldorf-Grafenberg
(Direktor: Prof. Dr. FR. PANSE)

Beitrag zur Kasuistik der Argyrosis

Von

RICHARD MENDEX

(Eingegangen am 21. April 1960)

In früheren Jahrzehnten und Jahrhunderten spielte die Einnahme von silberhaltigen Medikamenten eine große Rolle. Während im Mittelalter meist alchimistische Anschauungen zugrunde lagen, wurde das Silber als Arzneimittel gegen Ende des 18. Jahrhunderts häufig angewandt. Hier waren es vor allem englische Ärzte, die sich einen Erfolg durch Silberpräparate bei der Behandlung der Tabes und Epilepsie versprachen. Mit der weiten Verbreitung dieser Therapie wurden auch bald die Folgeerscheinungen bekannt, die sich in einer schiefergrauen Verfärbung der Haut äußerten und als Argyrosis bezeichnet wurden.

Die erste Mitteilung im medizinischen Schrifttum veröffentlichte FOURCROY im Jahre 1791. Wenig später berichtet ZÖLLNER in seiner „Reise durch Pommern nach der Insel Rügen“ von einem Protophysikus in Stralsund, der seine Patienten mit selbstbereiteten geheimen Arzneien kurierte. Es ist anzunehmen, daß er silberhaltige Präparate verwandte, denn bei einem von ihm behandelten Feldprediger zeigte sich die Wirkung derart, daß er allgemein als „Neger“ angesehen wurde. Selbst die Königin von Schweden äußerte ihr Erstaunen darüber, daß man einen Neger als Feldprediger in Dienst gestellt habe, und seine neuvermählte Gattin „geriet einen Tag nach der Hochzeit in Sorge, ob diese Farbe nicht erblich sein möchte“. Weitere Beobachtungen über die Argyrosis stammen von HECKER (1815), ALBERS-ROGET (1816) und BADELEY (1818).

Seit der Einführung des Argentum nitricum zur Behandlung von Magen-geschwüren und Gastritis mehrten sich auch in Deutschland ähnliche Beobachtungen. Das heute ausschließlich angewandte Targasin nimmt eine Sonderstellung ein, da es keine freien Silberionen enthält.

Um die Jahrhundertwende wurden die ersten Fälle einer gewerblichen Argyrie bekannt. In der Gegend von Gablonz und Morchenstern waren damals etwa 2000 Arbeiter in der Glasperlenindustrie beschäftigt, die meist in Heimarbeit silberhaltige Lösungen in Hohlperlen einsogen. TELECKY berichtet 1914, daß um das Jahr 1894 im Gablonzer Gebiet 40—50 „Neger“ lebten. Im Jahre 1910 waren es im gleichen Gebiet noch 10, unter anderem ein 85jähriger Greis, der 23 Jahre nicht mehr eingesogen hatte, vorher jedoch etwa 12 Jahre lang.

KÖLSCH beschreibt ähnliche Argyrosidfälle bei Blattsilberschneiderinnen, die jahrelang Silberstaub einatmeten, bzw. allmählich in die Haut der Finger einrieben. Durch gewerbehygienische Verbesserungen sind heute derartige Beobachtungen nicht mehr bekannt. Die Argyrie in ihrer generalisierten und lokalisierten Form (bei äußerlicher Anwendung) ist, wie oben bereits erwähnt, sehr selten. Die letzte zusammenfassende Darstellung stammt aus dem Jahre 1936 (KUGELMEIER). Gelegentlich mögen auch heute noch Einzelfälle zur Beobachtung kommen.

Ein Fall unserer Anstalt sei an dieser Stelle wegen seiner Eigenart und Ausdehnung näher geschildert:

Der Patient ist 65 Jahre alt und neigte schon immer zu starker Selbstbeobachtung und hypochondrischen Verhaltensweisen. Er war zeitlebens ein Sonderling und hat wahrscheinlich während der Pubertätszeit eine schizophrene Psychose durchgemacht. Er glaubte sich unter anderem mit chronischem Trippersiechtum und Syphilis behaftet. Durch die Einnahme verschiedener Mittel und „Elemente“ wollte er diese Leiden beseitigen und gleichzeitig zu einem höheren Atomgewicht kommen. Dabei war es sein Prinzip, ein einmal eingenommenes Gift durch ein anderes zu neutralisieren; das tat er dann jedesmal, wenn er annahm, daß er von einer chemischen Verbindung genug im Körper hätte. Er begann zuerst vor 40 Jahren mit homöopathischen Verdünnungen von Phosphorsäure und Selen. Später nahm er Quecksilber — zunächst homöopathisch — und dann vertrieb er größere Mengen aus Industriethermometern mit Milchpulver. Das Quecksilber versuchte er zu neutralisieren mit Kalium jodatum und Salpetersäure. In den Jahren 1933/34 „behandelte“ er sich mit der Lösung von 40 Höllensteinstiften, die er nach und nach in kleinsten Mengen trank. 1935 fiel der Umgebung eine dunkle Verfärbung des Gesichtes auf. Trotzdem setzte er seine seltsamen Behandlungsmethoden fort; so versuchte er, mit Camphersulfonsäure Opium und Morphinum im Körper aufzuspalten. Dann nahm er zur Kräftigung der Knochenbildung in großer Menge Calciumpräparate und auch Bleiwasser. Mit Strychnin wollte er das Nervensystem stärken, und als sich Krämpfe einstellten, griff er zu Curare und Thallium. Im Verlauf der Thalliumvergiftung zeigten sich Lähmungserscheinungen, die nunmehr zur Aufnahme führten.

Auffallend im Aussehen des Patienten ist die schiefergraue, metallisch glänzende Verfärbung der Haut, die vom Kopf zur Brust hin an Intensität abnimmt. Die dem Licht ausgesetzten Teile sind am stärksten betroffen. Diese Tatsache führte zu der Annahme, daß das Silberion auf photochemischem Wege in der Haut zur Ablagerung kommt und abgelagert bleibt. Die stärkste Verfärbung findet sich an den Schläfen und hinter den Ohren. Intensiv dunkelgrau sind auch Stirne und die Augenbindehäute. Augenlider und Handflächen sind nur wenig betroffen. Die Nägel lassen eine Verfärbung des Nagelbettes durchscheinen. Silberhaltige Einlagerungen in der Mundschleimhaut sind nicht festzustellen.

Bei Kälte nimmt die Intensität des Kolorits zu. Das rührt daher, daß die in der Wärme gedehnten oberen Hauteapillaren die tieferliegende Verfärbung nicht so stark durchscheinen lassen, während bei Kälte das Gegenteil bewirkt wird.

Die Frage, wie und warum beim Menschen eine Argyrosis zustande kommt, ist bis heute noch ungeklärt. Bisher ist es im Tierversuch noch

nie gelungen, eine Argyrie der Haut hervorzurufen, wogegen die inneren Organe (Nieren, Leber, Milz, Darm) stark befallen waren. HUET z.B. fütterte jahrelang Ratten mit AgNO_3 und konnte so die typischen Veränderungen an Nieren, Leber, Milz, Darm und Mesenterium erzeugen, die Haut dagegen blieb von jeder Silberablagerung frei. Auch CHARCOT und VULPIAN, die einem Hund $1\frac{1}{2}$ Jahre lang Silbernitrat mit der Nahrung zuführten, konnten keine Veränderung der Haut nachweisen.

VIRCHOW nahm an, daß das im Darmkanal reduzierte Silber in feinkörnigem Zustand auf dem Wege der „Metastase“ in die Capillargebiete geschwemmt wird. Nach einer anderen Auffassung wird das salpetersaure Silber in Silberalbuminat verwandelt, gelöst und vom Darm resorbiert. Nach Aufnahme in die Blutbahn gelangt es in die Hautgefäße, wo es dann mit dem Serum durch die Gefäßwand dringt und sich in Körnchenform dort ablagert.

Auch bezüglich der chemischen Form, in der das Silber in den Geweben abgelagert wird, sind die Meinungen strittig. Fest steht lediglich, daß die resorbierte Menge nicht der eingenommenen entspricht. In der älteren Literatur werden ziemlich große Mengen, etwa 25–30 g, als Mindestmenge angeführt. Neuere Beobachtungen halten bereits eine Menge von 2,6–4 g für ausreichend. JAKSCH berichtet, daß sogar schon nach Einnahme von 1,2 g AgNO_3 in Form von Pillen, verteilt auf 4 Monate, eine Argyrie zustande kam, die sich jedoch erst nach 4 Jahren, und dann innerhalb von 8 Wochen entwickelte. Auch ein anderer Bericht erwähnt das Auftreten einer Argyrie 4 Jahre nach Einnahme von Silberpräparaten, wohingegen unser Patient bereits nach 1 Jahr die ersten Anzeichen aufwies. Allerdings treten bei lokaler Applikation die ersten Verfärbungen schon nach 2 Monaten ein. Eigentliche Giftwirkungen bei der Argyrosis wurden bisher nicht beobachtet. Das Allgemeinbefinden war bei allen bisher bekannten Fällen ungestört. Bemerkenswert erscheint auch, daß entzündete Gewebe besonders schnell Silber aus dem Blute resorbieren und speichern sollen. Vielleicht lassen sich so die Erfolge der Silbertherapie erklären.

Wegen der tiefen Lagerung der Silberkörnchen an der Grenze zwischen Epidermis und Corium mit Abnahme der Dichte zum Unterhautbindegewebe hin ist eine Beseitigung oder Aufhellung der Verfärbung nicht möglich. HAUSER empfiehlt in diesem Falle die Iontophorese mit Jod-Kalium.

Da die Beeinflussung der Schwermetallintoxikationen durch BAL bekannt ist, könnte dieses Mittel vielleicht auch bei Argyrie Erfolge bringen.

Ob bisher schon Versuche in dieser Richtung unternommen wurden, ist nicht bekannt.

Literatur

- ALBERS-ROGET, BADELEY, FOURCROY u. ZÖLLNER: Zit. nach KUGELMEIER.
 BEHREND, G.: Argyria. In EULENBURG'S Real-Encyclopädie der gesamten Heilkunde, 2. Aufl., Bd. 1, S. 658. Wien u. Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1885.
 CHARCOT, J. M., u. A. VULPIAN: Zit. nach TOBLER.
 HAUSER, W.: Ist Beeinflussung einer Argyrie möglich? Med. Klin. **47**, 1412 (1952).
 HÜET: Recherches sur l'Argyrie. J. Anat. (Paris) **IV**, 408 (1873).
 JAKSCH, R. v.: Vergiftungen, 2. Aufl. Wien u. Leipzig: Holder 1910.
 KOELSCH, F.: Die versicherungsmedizinische Bedeutung der beruflich verursachten Argyrie (Argyrose). Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **14**, 595 (1956).
 KUGELMEIER, L. M.: Ein Fall von schwerster Argyria universalis nach innerlicher Anwendung von Argentumnitricum-Lösung. Med. Klin. **32**, 1073 (1936).
 PETRI, E.: Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen. In HENKE-LUBARSCH'S Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 10. Berlin: Springer 1930.
 SZEKELY, K.: Silber. In NEUREITER'S Handwörterbuch der gerichtlichen Medizin und naturwissenschaftlichen Kriminalistik, S. 698. Berlin: Springer 1940.
 TELEKY, L.: Über gewerbliche Argyrie. Zbl. Gewerbehyg. **2**, 128 (1914).
 TOBLER, TH.: Über chronische universelle Argyrie nach intravenöser und peroraler Kollargoldarreichung. Schweiz. med. Wschr. **3**, 774 (1922).
 VIRCHOW, R.: Cellularpathologie, 4. Aufl., S. 250. Berlin 1871.

Dr. R. MENDEN, Düsseldorf-Grafenberg, Bergische Landstr. 2

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. WERTHEMANN)

Beitrag zur Frage der chronischen Phenacetinintoxikation

Von

S. SCHEIDEGGER

(Eingegangen am 8. August 1960)

Der Phenacetinabusus hat in den letzten Dezennien vor allem in den Industriegebieten der Schweiz erschreckend zugenommen. Seit 1952 und 1953, vor allem in den folgenden Jahren konnten in der Schweiz Todesfälle infolge chronischer interstitieller Nephritis vermehrt beobachtet werden. Es handelt sich dabei um ein besonderes pathologisch-anatomisches Bild, bei welchem anfänglich der Grund für die Nierenentzündung nicht geklärt werden konnte. Erst einige Zeit später ließ sich dann anamnestisch eruieren, daß alle diese Patienten während Jahren reichlich Sedativa und Analgetica eingenommen haben. Den Präparaten liegt jeweils als wesentlicher Bestandteil Phenacetin zugrunde. Diese Form der Schrumpfniere geht somit auf einen Phenacetinmißbrauch zurück. Es scheint, daß dieser Abusus in der Schweiz ganz besonders verbreitet ist, mehr wie in anderen Ländern, obwohl auch aus der letzten Zeit aus Schweden und Amerika, kürzlich auch von Deutschland, Beobachtungen von Nierenschädigungen durch phenacetinhaltige Präparate gemeldet wurden. Von klinischer Seite ist vor allem von SPÜHLER, THOLEN, VON GSELL und MOESCHLIN auf Nierenerkrankungen bei Abusus mit Sedativa und Analgetica hingewiesen worden.

Der Grund, weshalb in der Schweiz, vor allem in den Industriegebieten, der Gebrauch solcher Präparate so hoch ist, hängt einmal damit zusammen, daß diese Medikamente sehr leicht erhältlich sind. Sie stehen nicht unter Rezepturzwang und können auch außerhalb der Apotheken in verschiedenen Geschäften bezogen werden. In Drogerien, in Lebensmittelgeschäften, Bäckereien, in Verkaufsständen von Zeitungen und dergleichen sind solche Präparate ohne weiteres erhältlich. Teilweise werden sie auch in Automaten angeboten. Der überwiegende Teil des Gesamtkonsums geht über den illegalen Handel. Da zudem in einzelnen größeren Industriebetrieben, vor allem in Uhrenfabriken die Ansicht vorherrscht, daß komplizierte Arbeiten, für welche qualifizierte Arbeitskräfte notwendig sind, ruhiger und besser unter Einnahme derartiger Präparate ausgeführt würden, so werden in der Schweiz in einzelnen Industrien den Arbeitskräften phenacetinhaltige Tabletten gratis abgegeben.

Nach den Angaben von MOESCHLIN hat der Verbrauch an Phenacetin in der Schweiz in den letzten Jahren stark zugenommen. Er betrug 1950 28000 kg, 1955 42000 kg, 1956 45000 kg. Auch in den übrigen Ländern soll der Phenacetinverbrauch stark gestiegen sein. Für die Vereinigten Staaten von Nordamerika hat er von 1940—1948 um das Doppelte zugenommen. Der Verbrauch pro Kopf

der Bevölkerung im Jahre 1945 ist für die USA und die Schweiz gleich hoch und wurde auf 22 g pro Jahr errechnet. Nach seinen Erhebungen konnte MOESCHLIN nachweisen, wie in einer Schweizer Ortschaft von 500 Einwohnern pro Tag im Durchschnitt 800—1000 Tabletten verkauft wurden. Von den Schulbehörden eines bestimmten Schweizer Kantones mußte ein Appell an die Eltern erlassen werden, daß die Tablettensucht bei Lehrtöchtern und Lehrlingen einzudämmen sei. Es wurde ein Mangel an Konzentrationsfähigkeit und an Bereitschaft zu exakter und zuverlässiger Arbeit festgestellt. Es läßt sich daraus ein Jahresverbrauch von etwa 90 Tabletten für alle über 20 oder mehr Jahre alten Personen der schweizerischen Bevölkerung errechnen. Der Großteil wird von Süchtigen verbraucht, die im Tag durchschnittlich 10—20 Tabletten einnehmen. Die Zahl der wegen schwerer Analgetica-sucht psychiatrisch internierten Patienten in Basel ist im Jahre 1944 von 25 auf 135 im Jahre 1954 gestiegen und ist immer noch in Zunahme begriffen. Den Ärzten in der Schweiz waren im Jahre 1956 rund 5500 Patienten mit Phenacetinabusus bekannt. Es ist jedoch anzunehmen, daß diese Zahl viel höher ist und über 20000 beträgt.

Die schweizerische Sanitätsdirektorenkonferenz hat eine Erhebung über das Ausmaß und die Verbreitung des Medikamenten-, insbesondere des Analgetica-mißbrauches in der Schweiz durch eine Kommission bearbeiten lassen (MÜLLER und KIELHOLZ). Pathologische Institute, Kliniken, Psychiatrische Anstalten und Ärzte sowie Apotheker wurden um Auskunft gebeten. Daraus ließ sich entnehmen, daß die Zahl der Medikamentensüchtigen vom Jahre 1950 langsam, seit dem Jahr 1953 jedoch stark angestiegen ist. Als Suchtmittel wurden vorwiegend Analgetica und Sedativa, etwas weniger Hypnotica und Weckamine angegeben.

Was die verwendeten Analgetica anbetrifft, so findet sich in erster Linie das Saridon. Es folgen dann Kafa, Contra-Schmerz, Optalidon, Treupel, Aspirin, Sanalgin, Melabon usw. Die meisten derartigen Präparate, wie z. B. das Saridon enthalten außer dem Phenacetin noch Persedon und Coffein. Das von der Firma Hoffmann-La Roche in der Schweiz und das in Deutschland hergestellte Präparat Saridon ist nicht von der gleichen Zusammensetzung. Das in der Schweiz hergestellte Saridon enthält mehr Phenacetin und zudem etwas Persedon. Das Persedon kann für die Süchtigkeit möglicherweise eine Rolle spielen, nicht aber für die Schädigungen. Die Zunahme dieser Sucht hängt teilweise zusammen mit der Zunahme der Akkordarbeit und mit der gesteigerten nervösen Beanspruchung. Die Kombinationspräparate enthalten neben Phenacetin mit Coffein auch kleine Mengen eines Sedativum. Als Folge des Abusus können Kopfschmerzen auftreten, so daß dadurch wieder größere Mengen der Präparate gebraucht werden müssen. Im Laufe der Zeit wird die Menge der eingenommenen Tabletten immer größer. Während anfänglich täglich 3—4 Tabletten eingenommen werden, wurden schließlich 30—40 Tabletten konsumiert. In einem Fall, wie MOESCHLIN angibt, wurden sogar täglich 70 Tabletten verbraucht.

Klinisch lassen sich Schädigungen des blutbildenden Systems mit leichteren Graden einer hämolytischen Anämie nachweisen bei einem

gesteigerten Abbau der Erythrocyten und einer Erhöhung der Reticulo-cytenwerte. Nicht selten sind leichtere Grade einer Milzvergrößerung vorhanden. Neurologisch wird eine zunehmende Nervosität und Gedächtnisschwäche mit Kopfschmerzen gefunden. Bei der Untersuchung der Nierenfunktion fällt als wichtigstes Zeichen die herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit durch mangelnde Rückresorption auf. Eine Blutdrucksteigerung ist anfänglich nicht vorhanden. Die Konzentrationsfähigkeit ist herabgesetzt. Das spezifische Gewicht ist niedrig. Die Urinfarbe ist hell. Später kommt es zum Ansteigen des Harnstoffes, zur Acidosis und auch zu einer leichten Steigerung des Blutdruckes.

Die Symptome können sich rückbilden, wenn keine derartigen Medikamente mehr eingenommen werden.

In Basel sind seit 1953 gegen 80 Beobachtungen tödlich verlaufender Urämien pathologisch-anatomisch untersucht worden, bei welchen ein starker, oft über viele Jahre sich erstreckender Phenacetinmißbrauch aus der Anamnese festgestellt werden konnte. Bei einem derartigen Mißbrauch werden ganz verschiedene Präparate der pharmazeutischen Industrie gebraucht. In Basel überwiegt vor allem das Saridon. An anderen Orten werden wiederum andere Präparate bevorzugt. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um die Zeichen der Niereninsuffizienz mit Urämie. Es kommt zu den typischen urämischen Auswirkungen an den übrigen Organen, insbesondere zur ödematösen Hirnschwellung, zur Ausscheidungsgastritis, Colitis oder auch zur Pericarditis.

Das makroskopische Bild der sog. Phenacetinniäre ist in der Regel ein recht typisches. Es kommt dabei zu einer mäßigen starken Nierenschrumpfung mit Induration des Organes und nicht selten zu einer deutlichen bräunlichen Verfärbung. Diese Pigmentierung ist manchmal nicht sehr auffallend. Bemerkenswert häufig lassen sich Sequestrierungsprozesse in den Marklagern erkennen, derartig, daß ganze Papillenteile abgestoßen werden (SCHEIDEGGER).

Die mikroskopische Untersuchung läßt eine rundzellige Entzündung im Zwischengewebe feststellen. Leukocytäre Infiltrate scheinen sich — wie aus einzelnen Biopsien hervorgeht — erst terminal in nicht sehr starkem Maße zu häufen. Die im Verlaufe der chronischen Entzündung sich entwickelnde Induration führt zu einer starken Bindegewebsproliferation. Die fibrosierende Entzündung bedingt dadurch wesentliche Umänderungen des Kanälchenepithels. Das Epithel wird deutlich abgeflacht. Die schweren Funktionsstörungen der Niere bei der Phenacetinschädigung gehen wohl auf solche Epithelumänderungen zurück. Glomerulumerkrankungen treten erst später dazu. Die Niere scheint nun für ihre qualifizierten Vorgänge, wie der Rückresorption und der Sekretion nicht mehr fähig zu sein. Die Kanälchen werden zu reinen Ausscheidungsröhren umgewandelt. Bei der polarisationsmikroskopischen

Kontrolle der Niere sind kristallinische, oft doppelbrechende Einlagerungen vorhanden. Bei einer histochemischen und kristallographischen Kontrolle ließ sich dabei nachweisen, daß es sich bei solchen Kristallen um Calcium-Oxalat-Monohydrat, z.T. um Calcium-Phosphat handelt. Es liegt hier ein Kristallmaterial vor, wie es für Nieren- und Harnsteine typisch ist. Die Frage der Kristallbildung beim Phenacetinmißbrauch ist noch ungeklärt. Solche kristallinischen Einlagerungen stammen nicht aus einem der Hauptbestandteile des Saridons, wie dem Phenacetin und dem Isopropylantipyrin. Der direkte Zusammenhang zwischen den Kristallausscheidungen und dem langjährigen Phenacetinmißbrauch ist nicht ohne weiteres ersichtlich oder verständlich. Neben derartigen doppelbrechenden kristallinischen Massen sind außerdem noch kleinere, bräunliche rhombische Kristalle vorhanden, welche melaninartige Verbindungen darstellen und die wohl aus den Abbauprodukten des Phenacetins sich ableiten lassen.

Die interstitielle Nephritis im Anschluß an Phenacetinmißbrauch findet sich in etwa 80% aller Beobachtungen bei Frauen, häufig um das 40. Lebensjahr herum. Es ist bemerkenswert, daß es sich fast immer um verheiratete werktätige Frauen handelt. Bei Männern kommt das Leiden seltener zur Beobachtung.

In der Industrie, insbesondere bei Textilarbeitern und speziell bei den Uhrenarbeitern, ist der Mißbrauch am auffallendsten. Als Ursachen des Mißbrauches wurden angegeben: In erster Linie psychische Störungen, in zweiter Linie psychosomatische Störungen wie Schmerzzustände, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit; dann folgen die exogenen und sozialen Faktoren, wie Überbelastung, Arbeitstempo usw.

Zur Bekämpfung dieser Süchte wurde von den Ärzten eine Verschärfung der Rezepturpflicht gefordert, außerdem eine vermehrte Aufklärung und eine Warnung der Bevölkerung vor einem mißbräuchlichen Gebrauch von Schmerz- und Schlafmitteln.

In Basel konnten in 3 Jahren von 1955—1957 49 Todesfälle infolge eines Phenacetinmißbrauches nachgewiesen werden, bezogen auf eine Zahl von 4917 Autopsien.

GLOOR hat 55 Autopsien chronischer interstitieller Nephritis pathologisch ausgewertet und eine statistisch gesicherte Zunahme dieses Leidens in den letzten 10 Jahren nachgewiesen. Die Untersuchung umfaßt 27257 Autopsien. Andere Nierenleiden, wie z.B. die akute eitrige und rezidivierende Pyelonephritis, wiesen im gleichen Zeitraum keine signifikante Änderung auf. GLOOR hat für seine Beobachtungen eine Dauer des Phenacetinmißbrauches zwischen 2 und 38 Jahren errechnet. Der einzelne Patient nahm im Laufe seines Lebens zwischen 1 kg und 65 kg Phenacetin ein. Der durchschnittliche Konsum betrug 13 kg pro Patient.

Vielfach wird angegeben, daß der Schmerzmittelmißbrauch wegen eines schon bestehenden Nierenleidens sich entwickle. Es läßt sich das jedoch leicht widerlegen, da extrarenale Schmerzen zum Mißbrauch führten, so z.B. verzögerte Frakturheilungen, Arthrosen usw.

Der Mißbrauch mit derartigen Präparaten ist teilweise erschreckend. Aus der Sammlung von gegen 70 Beobachtungen seien nur wenige Beispiele angeführt.

I. D. R., 45jährige Frau, leidet an Rheumatismus. Mehrfach Badekuren. Nimmt seit Jahren eine Schachtel Saridon pro Tag; in der letzten Zeit vor dem Tode noch mehr. Gleichzeitig auch Nicotinabusus. Gewichtsverlust 32 kg. Spitaleinweisung: Schläfrigkeit, Kopfschmerzen. Erschwerte Atmung. Vermutung einer Barbitursäureintoxikation. Pathologisch-anatomisch (S.N. 346/55): Chronische interstitielle Nephritis. Typische Phenacetinschrumpfniere.

II. B. J., 55jähriger Mann. Alkoholiker. Psychiatrische Begutachtung. Nimmt 30—40 Tabletten Saridon täglich. Oft Erbrechen. Spitaleinweisung: Medizinische Universitätsklinik. Unruhe. Große Atmung. Braun-gelbes Hautkolorit. Harnstoffwerte 315—357 mg-%. Pathologisch-anatomisch (S.N. 1109/54): Chronische interstitielle Nephritis. Typische Phenacetinschrumpfniere.

III. H. F., 36jährige Frau. Blutarmut. Gewichtsverlust. Kopfschmerzen. Dyspnoe. Hypocalcämie. Durchfälle. Ödeme. Nimmt seit 11 Jahren, vom 25. Lebensjahr ab, reichlich Saridon zu sich, schätzungsweise gegen 20000 Tabletten. Spitaleinweisung: Bettenstation der Medizinischen Poliklinik. Pathologisch-anatomisch (S.N. 675/55): Chronische interstitielle Nephritis. Starke Nierenschrumpfung. Urämie.

IV. St. B., 47jährige Frau. Müdigkeit. Kopfschmerzen. Gewichtsverlust 10 kg. Erbrechen. Seit 10 Jahren täglich Einnahme von 20 Tabletten Saridon. Auch Nicotinabusus. Spitaleinweisung: Medizinische Universitätsklinik. Somnolenz, Anisocytose. Hohe Harnstoffwerte, bis zu 590 mg-% ohne Blutdruckerhöhung. Pathologisch-anatomisch (S.N. 1083/53): Chronische interstitielle Nephritis. Reichlich Oxalatkristalle in Tubuli. Starke Urämie.

V. B. G., 46jährige Frau. Im 16. Lebensjahr bereits süchtig. Abmagerung. Gelb-braune Hautfarbe. Indurierte Ödeme. 26 kg Gewichtsverlust in einem Jahr. Erbrechen. Unruhe. Seit vielen Jahren Amenorrhoe. Gesamtverbrauch schätzungsweise wohl gegen 120000 Tabletten. Gesamtmenge der Phenacetinreinsubstanz gegen 30 kg! In der letzten Zeit noch Morphiumsüchtig. Pathologisch-anatomisch (S.N. 483/55): Chronische interstitielle Nephritis. Nierenschrumpfung. Myokarddegenerationen. Mikroskopisch auch Gefäßsklerosen. Starke nekrotisierende Prozesse in den Papillen.

Tierexperimentell gelingt es nicht ohne weiteres durch starke Überdosierungen mit solchen Präparaten eine der menschlichen interstitiellen Nephritis ähnliche Erkrankung zu erzeugen. Es sind zahlreiche Versuche schon unternommen worden, so von STUDER und ZEINDEN, THOELEN u. Mitarb. MIESCHER hat gezeigt, daß phenacetinhaltige Präparate das Entstehen einer interstitiellen Nephritis fördern können, indem bei solchen vorbehandelten Tieren harmlose Bakterien in den Nieren leicht starke Schädigungen zu erzeugen vermögen. Phenacetin und phenacetinhaltige Schmerzmittel scheinen im Tierversuch keinen wesentlichen Nierenschaden zur Folge zu haben. Eine Beziehung der

entzündlichen chronischen interstitiellen Nierenerkrankung mit dem Mißbrauch phenacetinhaltiger Präparate läßt sich dadurch jedoch nicht ablehnen. Ob der Begriff Phenacetinschrumpfniere zu Recht besteht, wird sich erst später entscheiden lassen. Es betrifft das Fragen, welche durch pharmakologische Untersuchungen entschieden werden können und rein pathologisch-anatomisch nicht zu lösen sind.

Zusammenfassung

Kurzer Bericht über die chronischen Phenacetinschädigungen, wie sie bei jahrelangem Mißbrauch von phenacetinhaltigen Präparaten auftreten und letztendlich zu einer sog. Phenacetinschädigung der Niere führen können. Es scheinen solche schweren Formen der interstitiellen Nephritis in der Schweiz besonders häufig vorzukommen, weil in diesem Lande Analgetica und Hypnotica leicht erhältlich sind. Beim Tier ist diese typische Form der Nierenschädigung experimentell bisher noch nicht erzeugt worden.

Literatur

- GLOOR, F.: Die doppelte obstruktive chronische interstitielle Nephritis. (Eine morphologische, histochemische und statistische Untersuchung mit Berücksichtigung klinisch-funktioneller Gesichtspunkte.) Habil.-Arbeit Basel 1960 (im Druck).
- GSELL, O., H. K. v. RECHENBERG u. P. MIESCHER: Die primär-chronische interstitielle Nephritis. Dtsch. med. Wschr. 82, 1673, 1718 (1957).
- MIESCHER, P., U. SCHNYDER u. U. KRECH: Zur Pathogenese der „interstitiellen Nephritis“ bei Abusus phenacetinhaltiger Analgetica. Tierexperimentelle Untersuchungen. Schweiz. med. Wschr. 88, 432 (1958).
- MOESCHLIN, S.: Phenacetinsucht und Schäden. Innenkörperanämie und interstitielle Nephritis. Schweiz. med. Wschr. 87, 123 (1957).
- Klinik und Therapie der Vergiftungen, 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- MÜLLER, TH., u. P. KIELHOLZ: Erhebungen über Analgeticamißbrauch in der Schweiz. Schweiz. Ärztezg 5. Juli 1957.
- SCHEIDEGGER, S.: Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Frage der chronischen interstitiellen Nephritis im Anschluß an Abusus von phenacetinhaltigen Analgetica. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 14, 139 (1958).
- SPÜHLER, O.: Probleme der interstitiellen Nephritis. Schweiz. med. Wschr. 83, 145 (1953).
- , u. H. U. ZOLLINGER: Die chronische interstitielle Nephritis. Z. klin. Med. 151, 1 (1953).
- STUDER, A., u. G. ZBINDEN: Experimenteller Beitrag zur Frage von Nierenschäden bei Abusus von phenacetinhaltigen Schmerzmitteln. Experientia (Basel) 11, 450 (1955).
- K. SCHÄRER u. B. FUST: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der interstitiellen Nephritis bei Mißbrauch phenacetinhaltiger Schmerzmittel. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 14, 154 (1958).
- THOLEN, H.: Interstitielle Nephritis. Schweiz. med. Wschr. 84, 963 (1954).
- J. VÖGTLE, H. RENSCHLER u. A. SCHAEFFER: Ein Beitrag zur Genese der interstitiellen Nephritis. Schweiz. med. Wschr. 86, 946 (1956).

Professor Dr. S. SCHEIDEGGER, Pathologisch-Anatomische Anstalt
der Universität Basel (Schweiz), Hebelstraße 24

Aus der Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. K. NISSLER) und dem Institut für Pharmakologie (Direktor: Prof. Dr. H. MATTHIES) der Medizinischen Akademie Magdeburg und dem Bezirks-Hygiene-Institut Magdeburg (Direktor: Obermedizinalrat Dr. O. HARNACK)

Welche Hämoglobinkonzentrationen sind bei Brunnenwasser-Methämoglobinämie noch mit dem Leben vereinbar?

Von

WILHELM THAL, LOTAR LACHHEIN und MARGARETE MARTINEK

(Eingegangen am 8. September 1960)

Seit der Beschreibung der Brunnenwasser-Methämoglobinämie (well water methemoglobinemia) im Jahre 1945 durch COMLY wurden bisher über 600 Erkrankungen im Schrifttum bekannt. Sie wurden von LACHHEIN, THAL und HARNACK kürzlich zusammengestellt (dort ausführliche Literatur). Darunter befinden sich 90 eigene Beobachtungen. Die Mortalität dieser Erkrankungen beträgt fast 10%. Inzwischen wurden uns weitere Fälle bekannt.

Die Brunnenwasser-Methämoglobinämie ist ein Krankheitsbild, das vorwiegend in den ersten drei Lebensmonaten beobachtet wird. Die Verabreichung von nitrathaltigem Wasser ist Voraussetzung für die Erkrankung. In der Regel haben die Kinder eine Dyspepsie, die offenbar für das Zustandekommen der Vergiftung bedeutungsvoll ist. Dadurch können Darmkeime in das Duodenum ascendieren und dort das mit der Nahrung zugeführte Nitrat zu Nitrit reduzieren. Es kommt dann zur typischen Nitritvergiftung, die beim Erwachsenen nach Genuß nitrithaltiger Lebensmittel als Massenerkrankung mehrfach beschrieben wurde (BÜCH; SCHMIDT, STICH u. KLUGE; SCHULZE u. SCHEIBE; ORGERON u. a.). Methämoglobinämien durch zugeführte Nitrite spielen im allgemeinen beim Säugling keine Rolle. Methämoglobinämien bei Säuglingen durch diagnostisch oder therapeutisch verabreichtes Wismut-subnitrat, die früher gelegentlich beobachtet wurden, entstehen offenbar ähnlich wie die Brunnenwasser-Methämoglobinämien.

Eine weitere Besonderheit des frühen Säuglingsalters ist die leichte Oxydierbarkeit des fetalen Blutfarbstoffanteiles zu Methämoglobin (BETKE). Es erscheint daher nach dem bisher Gesagten zweckmäßig, die Brunnenwasser-Methämoglobinämie als Sonderform der Nitritvergiftung abzutrennen.

Wir haben zahlreiche schwere Verläufe von Brunnenwasser-Methämoglobinämie beobachtet und dabei in den meisten Fällen die Methämoglobinkonzentration vor Beginn der Behandlung mit der Methode von HAVEMANN, JUNG und ISSEKUTZ photometrisch erfaßt. Von den wenigen

veröffentlichten Erkrankungen, bei denen eine Bestimmung der Methämoglobinkonzentration erfolgte, erscheinen uns die von FAUCETT und MILLER beschriebenen Fälle bisher die schwersten zu sein, die überlebt wurden. Es soll im Folgenden überprüft werden, welcher Vergiftungsgrad bei einer Brunnenwasser-Methämoglobinämie mit dem Leben vereinbar ist. Wie wir früher schon erwähnt haben, bedarf es dabei einer kritischen Auseinandersetzung mit der vor allem in Deutschland üblichen Angabe der Methämoglobinkonzentration in Prozent des Gesamtfarbstoffes.

Kasuistik

Für die Beurteilung der Schwere der Methämoglobinämie ist in erster Linie die Menge des noch atmungsfunktionsfähigen Hämoglobins in g-% ausschlaggebend. In der Tabelle sind die wesentlichen Befunde unserer schwersten Brunnenwasser-Methämoglobinämien zusammengestellt. Dabei wurden alle die Kinder aufgeführt, deren Hämoglobinanteil unter 6 g-% lag. Im Folgenden wird die Krankengeschichte der schwersten Vergiftung wiedergegeben (Fall 1, Tabelle).

W. M. (59/1811). Der bei der Klinikaufnahme 56 Tage alte männliche Säugling wurde 14 Tage vollgestillt, dann 14 Tage teilgestillt und seit etwa 4 Wochen mit einer Halbmilchnahrung ernährt, zu deren Bereitung Brunnenwasser benutzt wurde. Seit 2 Tagen hatte der Säugling durchfallige Stühle. Am Morgen des Aufnahmetages bemerkte die Mutter eine blaue Verfärbung der Haut, die sich bedrohlich vertiefte, so daß das Kind sofort in die Klinik eingewiesen wurde. Um 9 Uhr wurde es stationär aufgenommen.

Befund. Hochgradige schmutziggraue Cyanose der Haut und sichtbaren Schleimhäute. Der Hautturgor war vermindert. Zeichen der Dystrophie und Prätoxikose.

Thorax: Atmung gemischt, dyspnoisch, keine inspiratorischen Einziehungen. Lungen: beiderseits reines Vesiculäratmen, Zwerchfelle tiefstehend. Herztöne rein, Tachykardie.

Abdomen weich, gut durchastbar, Leber am Rippenbogen fühlbar, Milz nicht palpabel.

Sensorium etwas getrübt. Keine Paresen. Keine meningitischen Zeichen.

Kein Anhalt für Infekt.

Bei der Untersuchung entleert das Kind einen dyspeptischen Stuhl.

Weitere Untersuchungsbefunde. Temperatur 36,6° C, Aufnahmegewicht 3750 g (Geburtsgewicht 3600 g). Das Blut ist schokoladenbraun gefärbt und eingedickt. Die sofort durchgeführte Untersuchung auf Methämoglobin ergab bei einer Konzentration von 10,6 g-% Gesamtfarbstoff 7,6 g-% Methämoglobin (= 72% des Gesamtblutfarbstoffs). Erythrocyten 3,4 Mill./ μ l, Leukocyten 11800/ μ l, Differentialblutbild: Stabkernige 5, Segmentkernige 29, Lymphocyten 63, Monoocyten 3. Leichte Anisocytose.

Liquorstatus normal.

Urinbefund: Eiweiß schwach positiv, kein Zucker. Im Sediment Harnkristalle, Epithelien und Hefen.

Im Stuhlabschrieb wurden pathogene Coli der Gruppe 0 26 nachgewiesen.

Verlauf. Um 9³⁰ Uhr wurden 0,5 ml einer 1%igen Methylenblaulösung intravenös injiziert. Da nach 1 Std noch kein Rückgang der

Tabelle

Kind	Alter in Tagen	Blutfarbstoff (gr-%) davon			Met- Hb %	Brunnenwasser mg/Liter		Dys- pepato	Dyspeptic- coll	prä- toxisch	toxisch	Nebenbefund	Therapie mit Methylenblau
		Gesamt	Met- Hb	Hb		NO ₂ ⁻	NO ₂ ⁺						
1	W. M.	56	10,6	7,6	3,0	72	50 ¹	+	026	—	+	—	2 × 5 mg iv, 10 mg im.
2	H. B.	66	9,9	6,7	3,2	68	95	+	—	—	—	—	2 × 5 mg iv, ² 1 × 10 mg iv.
3	B. H.	10	10,3	7,1	3,2	68	80	+	—	—	—	—	3 mg iv.
4	B. S.	103	12,0	8,1	3,9	68	253 ¹	+	—	—	—	—	6 mg iv.
5	A. Sch.	16	16,0	12,0	4,0	75	230 ¹	+	—	+	—	—	4 mg iv.
6	M. Schm.	26	10,0	5,8	4,2	58	220 ¹	+	—	—	—	—	10 mg im.
7	R. R.	33	13,8	9,0	4,8	65	135	+	—	—	—	—	5 mg iv. 10 mg im.
8	M. W.	44	10,8	5,7	5,1	53	165	+	—	+	—	—	4 mg iv.
9	M. R.	38	9,6	4,4	5,2	46	70	+	—	+	—	—	3 mg iv.
10	N. H.	30	11,8	6,5	5,3	55	300	+	—	+	—	—	6 mg iv. 10 mg im.
11	P. K.	68	11,8	6,4	5,4	54	150 ¹	+	—	—	—	—	5 mg iv.
12	L. Z.	61	9,6	3,9	5,7	41	288 ¹	+	—	+	—	—	5 mg iv.
13	M. Schw.	90	9,3	3,4	5,9	37	200	+	—	—	+	—	7 mg iv.

¹ nachträglich bestimmt

Cyanose bemerkt wurde, erhielt das Kind um 10³⁰ Uhr nochmals 1 ml intramuskulär injiziert. Um 11⁰⁰ Uhr waren noch 4,3 g-% Methämoglobin nachweisbar. Deswegen erfolgte nochmals eine Injektion von 0,5 ml Methylenblau intravenös. Um 12⁰⁰ und 14⁰⁰ Uhr trat je ein tonischer Krampf von etwa 1,5 min Dauer auf. Danach wurden keine Krämpfe mehr beobachtet. Erst etwa 4 Std nach der ersten Injektion bekam das Kind wieder eine rosige Hautfarbe. 24 Std nach der Klinikaufnahme betrug die Methämoglobinkonzentration 0,3 g-%. Neben der Farbstoffinjektion erhielt das Kind zur Behandlung der Dyspepsie Chloramphenicol (100 mg/kg und Tag). Auf Grund der Prätoxikose wurde mehrfach Traubenzucker-Ringerlösung (20 ml/kg) infundiert. Nach 43 Behandlungstagen wurde der Säugling in gutem Zustand nach Hause entlassen (Entlassungsgewicht 4710 g).

Die geschilderte Anamnese ist für die Brunnenwasser-Methämoglobinämie charakteristisch. Das Vergiftungsbild entwickelt sich auch bei schwersten Fällen meist binnen wenigen Stunden. Vereinzelt fanden wir in der Anamnese die Angabe, daß dem Auftreten schwerer Symptome kurzdauernde, nicht bedrohliche Cyanosen vorausgingen (Fall 2 der Tabelle).

Obwohl im geschilderten Fall sowie bei 5 weiteren Kindern (Tabelle) Prätoxikosen bzw. Toxikosen vorlagen, glauben wir nicht, daß die Schwere der Methämoglobinämie mit der Schwere der Ernährungsstörungen ursächlich im Zusammenhang steht. Auch pathogene Colistämme sind für die Schwere der Methämoglobinämie nicht verantwortlich zu machen (regelmäßige Untersuchungen bestimmten folgende Typen: O 25, O 26, O 55, O 86, O 111 und neuerdings auch O 44 und O 127). Unter insgesamt 96 Fällen fanden wir nur 9 Dyspepsiecoli und nur 1 Fall davon ist in der Tabelle enthalten.

Das Auftreten von Krämpfen haben wir nur bei einem Kind beobachtet. Die Krämpfe sind sicherlich auf die durch Methämoglobinämie und Prätoxikose bedingte Gewebshypoxie zurückzuführen. Während die Rückbildung des Methämoglobins nach unseren Erfahrungen bei intravenöser Injektion von Methylenblau etwa 4–7 g/10 g Gesamtfarbstoff · Std und bei intramuskulärer Injektion infolge des langsamen Anstiegs des Methylenblauspiegels im Plasma etwa 3–4 g/10 g Gesamtfarbstoff · Std beträgt, war in dem oben geschilderten Fall die Rückbildung deutlich verzögert. Vermutlich hat die veränderte Stoffwechsellaage bei der Schwere der Erkrankung einen Einfluß auf die Rückbildungsgeschwindigkeit. In zwei Fällen (darunter Fall 2) blieb die nach Farbstoffinjektion sonst beobachtete Rückbildungsbeschleunigung praktisch aus. Sie lag unter 0,5 g-%/Std. Hier wurde gleichzeitig mit der Methylenblauinjektion wegen der bestehenden Dyspepsie Streptomycin (80 mg/kg) oral verabfolgt. Es liegt nahe, daß analog den

in vitro-Versuchen von KÜNZER, AMBS und SCHNEIDER auch die durch Methylenblau beschleunigte Rückbildung durch Streptomycin beeinflusst wird.

Das Vergiftungsbild der Brunnenwasser-Methämoglobinämie kann so akut verlaufen, daß es noch vor Einsetzen der Therapie tödlich endet.

B. E. (59/2836): Der 5 Wochen alte, weibliche Säugling war bis zum Tag vor der Klinikaufnahme unauffällig. Er hatte eine rosige Hautfarbe und gedieh bei Ernährung mit einer Halbmilchnahrung, zu deren Bereitung Brunnenwasser verwendet wurde. Am Vormittag verweigerte das Kind die Nahrung und hatte zwei durchfallige Stühle. Die Mutter bemerkte eine schnell zunehmende Blauverfärbung des Kindes und brachte es sofort zum Hausarzt. Auf dem Transport in die Klinik verstarb das Kind um 12³⁰ Uhr. Die Obduktion bestätigte den klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer Brunnenwasser-Methämoglobinämie. Die chemische Wasseranalyse wies einen Nitratgehalt von 410 mg NO₃/Liter auf, Nitrit war nicht nachweisbar. Die von uns vorgenommene Bestimmung des Methämoglobingehaltes in dem bei der Sektion entnommenen Leichenblut ergab einen Anteil von 70% Methämoglobin am Gesamtfarbstoff. Eine Methämoglobinämie durch andere Methämoglobinbildner (Medikamente, Stempelfarbe, Fußbodenbeize usw.) konnte anamnestisch ausgeschlossen werden.

Wir haben noch ein weiteres an einer Brunnenwasser-Methämoglobinämie verstorbenes Kind tot aufgenommen. Ebenso akut war auch das schon früher beschriebene Krankheitsbild der Zwillinge, von denen einer der Vergiftung erlag (THAL). Zwei Tage nach dem Tode wurde von uns im Leichenblut ein Methämoglobinanteil von 44% des Gesamtblutfarbstoffes festgestellt (Brunnenwasser 400 mg Nitrat/Liter, kein Nitrit). Ein Säugling, der mehrfach wegen einer schubweise verlaufenden Methämoglobinämie in unserer stationären und ambulanten Behandlung war, verstarb an einem schweren Rezidiv. Hier wiesen wir im Leichenblut, das bei der Sektion entnommen wurde, 65% des Gesamtfarbstoffes als Methämoglobin nach. Die Wasseranalyse der zwei benutzten Brunnen ergab Nitratkonzentrationen von 400 bzw. 300 mg/Liter. Nitrite wurden nicht nachgewiesen. Ferner ist uns noch 1 Todesfall durch das Institut für Pathologie der Medizinischen Akademie Magdeburg bekannt geworden, bei dem wir 54% Methämoglobin feststellen konnten. (Die nachträgliche Brunnenwasseranalyse ergab: Nitrat 140 mg/Liter, kein Nitrit.)

Besprechung

Wie bei der CO-Vergiftung kommt es auch bei der Methämoglobinämie zum Ausfall von Hämoglobin für den Sauerstofftransport. Für die Schwere des Vergiftungszustandes ist in erster Linie die Menge des für den Sauerstofftransport noch zur Verfügung stehenden Hämoglobins entscheidend. In zahlreichen Arbeiten des deutschen Schrifttums über Methämoglobinämie wird lediglich der Anteil des Methämoglobins am Gesamtfarbstoff angegeben, vielfach erfolgt dabei keine Angabe des Gesamtfarbstoffgehaltes. So werden beispielsweise die Angaben eines

Falles von FAUCETT und MILLER, die ursprünglich in g-% erfolgten, von Autoren, die diese Arbeit zitieren, nachträglich ohne Angabe der Absolutkonzentration in Prozent des Gesamtfarbstoffes umgerechnet. In der angelsächsischen Literatur wird die Methämoglobinkonzentration neben der Gesamtfarbstoffkonzentration angegeben. Das ermöglicht eine funktionelle Betrachtungsweise. Besonders wichtig sind diese Angaben gerade bei der Brunnenwasser-Methämoglobinämie, da im ersten Trimenon, in dem das Krankheitsbild beobachtet wird, die Blutfarbstoffkonzentration starken physiologischen Schwankungen unterworfen ist.

FAUCETT und MILLER fanden bei dem bereits erwähnten Kind eine Gesamtfarbstoffkonzentration von 13,5 g-% und eine Methämoglobinkonzentration von 9,6 g-%. Demnach verblieben noch 3,9 g-% (nicht wie angegeben 4,3 g-%) atmungsfunktionsfähiges Hämoglobin. In einem 2. Fall waren es noch 4,8 g-% (nicht wie angegeben 4,5 g-%) Hämoglobin. Unter unseren schwersten Vergiftungen befanden sich Kinder, denen noch weniger atmungsfunktionsfähiges Hämoglobin verblieb. Die niedrigste von uns beobachtete Hämoglobinkonzentration betrug 3,0 g-%. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß die Angabe in Prozent des Gesamtfarbstoffes keineswegs mit der Restmenge an atmungsfunktionsfähigem Hämoglobin parallel geht. In der Literatur wird häufig berichtet, daß bei 60–80% Methämoglobin der Tod eintritt. Bisher ist uns nicht bekannt geworden, auf welche Untersuchungen sich diese Angaben stützen, die allerdings nicht speziell für die Brunnenwasser-Methämoglobinämie gemacht werden. Nimmt man eine Blutfarbstoffkonzentration von 16,0 g-% an, so würde das 6,4–3,2 g-% verbliebenem Hämoglobin entsprechen.

Die in den oben beschriebenen Fällen verbliebenen Hämoglobinemengen für den Sauerstofftransport sind erstaunlich gering. Seit langem ist nun bekannt, daß der Methämoglobinanteil die Sauerstoffabgabe durch das verbliebene funktionsfähige Hämoglobin an das Gewebe verschlechtert (HALDANE; DARLING u. ROUGHTON). Diese Erscheinung beruht auf der „Haem-Haem-Interaction“ und führt zur Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve (GIBSON u. HARRISON; HITZENBERGER). Der gleiche Effekt ist auch bei der CO-Vergiftung bekannt und wirkt sich hierbei noch ungünstiger aus als bei der Methämoglobinämie (DARLING u. ROUGHTON). Darüber hinaus kommt vermutlich bei der CO-Vergiftung noch eine direkte Beeinflussung der Atmungskette hinzu. Die Beeinflussung im Sinne der Haem-Haem-Interaction bedeutet aber, daß die Sauerstoffversorgung des Gewebes bei einer bestimmten Hämoglobinkonzentration im Falle der Methämoglobinämie schlechter ist als bei einer Anämie mit dem gleichen Hämoglobinwert.

Auch für die Brunnenwasser-Methämoglobinämie muß man annehmen, daß die Sauerstoffversorgung des Gewebes, die über das verbliebene atmungsfunktionfähige Hämoglobin erfolgt, durch die Anwesenheit von Methämoglobin im Sinne der Haem-Haem-Interaction verschlechtert wird. Das gilt zumindest für den Anteil des noch atmungsfunktionfähigen Hämoglobins vom Erwachsenentyp.

Normalerweise beträgt bei der Geburt der Anteil des Erwachsenentyps etwa 20%, der des fetalen Blutfarbstoffes etwa 80%. Am Ende des ersten Trimenons ist das Verhältnis etwa umgekehrt.

Untersuchungen über die Haem-Haem-Interaction des fetalen Blutfarbstoffanteiles sind uns bisher nicht bekannt. Jedoch ist auch hier prinzipiell der gleiche Wirkungsmechanismus denkbar. Inwieweit die Acidose bei toxischen Zuständen eine Verbesserung der Sauerstoffabgabe des Hämoglobins bedingt, haben wir noch nicht überprüft.

Akute hypoxämische Zustände werden offenbar von Säuglingen besser kompensiert als von Erwachsenen (BETKE). Dafür ist offensichtlich die *schnellere* Sauerstoffabgabe durch das fetale Hämoglobin verantwortlich zu machen. Möglicherweise spielt auch noch eine bessere Sauerstoffverwertung beim Säugling eine Rolle. Insgesamt sind die Verhältnisse bei der Brunnenwasser-Methämoglobinämie wesentlich schwerer zu übersehen als bei den Methämoglobinämien der Erwachsenen.

Vorübergehende EKG-Veränderungen bei Hypoxämien infolge Methämoglobinämien wurden beschrieben (BETKE u. KLEIHAUER). Ob durch die Hypoxämie bedingte Dauerschäden nach Brunnenwasser-Methämoglobinämien auftreten, haben wir ebenfalls noch nicht untersucht, da der zeitliche Abstand noch zu gering ist. In der Literatur wurden bisher darüber keine Angaben gemacht.

Auch bei verstorbenen Kindern wurden von uns Bestimmungen der Methämoglobinkonzentration durchgeführt. Sie erfolgten aber erst Stunden und in einem Falle erst 2 Tage nach dem Tode. Eine Bestimmung der Gesamtblutfarbstoffkonzentration war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich, deshalb erfolgte ausnahmsweise die Angabe in Prozent des Gesamtfarbstoffes. Da einerseits postmortal durch die Glykolyse die Methämoglobinkonzentration abnehmen kann und sich andererseits eventuell durch postmortale Veränderungen infolge von Stickoxyd-Hämoglobin bzw. Methämoglobinnitritbildung (HEUBNER) sich ein Teil des Methämoglobins dem Nachweis entziehen kann, ist retrospektiv die Methämoglobinkonzentration zum Zeitpunkt des Todes nicht zu ermitteln.

Die von uns beobachteten Kinder, die an einer Brunnenwasser-Methämoglobinämie ad exitum kamen, wurden im Institut für Pathologie der Medizinischen Akademie Magdeburg seziert. Bei der Obduktion fiel ein schokoladenbrauner Farbton des Blutes und eine bräunliche

Verfärbung der parenchymatösen Organe auf. Für Nitritvergiftungen spezifische Veränderungen an Organen sind uns weder bei Erwachsenen (SCHULZE u. SCHEIBE) noch bei der Brunnenwasser-Methämoglobinämie bekannt (DELFMANN; FERRANT; McLEITCHIE u. ROBERTSON).

Zusammenfassung

Die sog. Brunnenwasser-Methämoglobinämie des frühen Säuglingsalters ist eine Nitritvergiftung, die durch nitrathaltiges Wasser bedingt ist. Es wird über 13 schwere Erkrankungen berichtet, deren Hämoglobinanteil unter 6 g-% lag. Die geringste verbliebene Hämoglobinkonzentration, die überlebt wurde, betrug 3,0 g-%. Zusätzlich ist die O₂-Versorgung des Gewebes durch Gegenwart von Methämoglobin noch erschwert. Die Krankengeschichte dieses Patienten wird geschildert. Mit Redoxfarbstoffen wird meist eine rasche Rückbildung des Methämoglobins erreicht. Normalerweise beträgt die Rückbildung bei intravenöser Injektion von 1—2 mg Methylenblau/kg Körpergewicht 4—7 g Methämoglobin/10 g Gesamtfarbstoff · Std und bei intramuskulärer Verabreichung 3—4 g/10 g Gesamtfarbstoff · Std. Es wird über 4 Todesfälle an Brunnenwassermethämoglobinämie berichtet.

Literatur

- BETKE, K.: Der menschliche rote Blutfarbstoff bei Fetus und reifem Organismus. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.
- , u. E. KLEIHÄUER: Nitrathaltiges Leitungswasser als Ursache einer Methämoglobinämie. Dtsch. med. Wschr. **82**, 1127 (1957).
- BÜCH, O.: Massenvergiftung durch Natriumnitrit. Samml. Vergiftungsf. **14**, 53 (1952—1954).
- COMLY, H. H.: Cyanosis in infants caused by nitrates in well water. J. Amer. med. Ass. **129**, 112 (1945).
- DARLING, R. C., and F. J. W. ROUGHTON: The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. Amer. J. Physiol. **137**, 56 (1942).
- DELFMANN, L.: Tödliche Methämoglobinämie durch nitrathaltiges Brunnenwasser. Zbl. allg. Path. path. Anat. **100**, 269 (1959).
- FAUCETT, R. L., and H. C. MILLER: Methaemoglobinaemia occurring in infants fed milk diluted with well water of high nitrate content. J. Pediat. **29**, 593 (1946).
- FERRANT, F. M.: Methaemoglobinaemia. Two cases in newborn infants caused by nitrates in well water. J. Pediat. **29**, 585 (1946).
- GIBSON, Q. H., and D. C. HARRISON: Familiar idiopathic methaemoglobinaemia. Five cases in one family. Lancet **1947**, 941.
- HALDANE, J. S.: Respiration. New Haven: Yale University Press 1922.
- HAVEMANN, R., F. JUNG u. B. v. ISSEKUTZ: Die Bestimmung von Methämoglobin im Blute mit dem lichtelektrischen Kolorimeter. Biochem. Z. **301**, 116 (1939).
- HEUBNER, W.: Zur Farbe des Blutes bei Nitritvergiftung. Samml. Vergiftungsf. **14**, 51 (1952—1954).
- HITZENBERGER, K.: Autotoxische Cyanosen (Intraglobuläre Methämoglobinämie) Wien. Arch. inn. Med. **23**, 85 (1932).
- KÜNZER, W., E. AMBS u. D. SCHNEIDER: Antibiotica und Reduktionssysteme menschlicher Erythrocyten. Klin. Wschr. **31**, 715 (1953).
- LACHHEIN, L., W. THAL u. O. HARNACK: Methämoglobinämien durch Brunnenwasser bei Säuglingen. Dtsch. Gesundh.-Wesen **15**, 2291, 2339 (1960).

- McLEITCH, N. G. B., and H. E. ROBERTSON: Nitrate poisoning from wellwater. Canad. med. Ass. J. **60**, 230 (1949).
- ORGERON, J. D., J. D. MARTIN, C. T. CARAWAY, R. M. MARTINE and G. H. HAUSER: Methemoglobinemia from eating meat with high nitrite content. Publ. Hlth Rep. (Wash.) **72**, 189 (1957).
- SCHMIDT, H., W. STECH u. F. KLUGE: Zur Klinik der Nitritvergiftung. Dtsch. med. Wschr. **1949**, 961.
- SCHULZE, W., u. E. SCHEIBE: Eine Massenvergiftung mit Natriumnitrit. Z. ges. inn. Med. **3**, 580 (1948).
- THAL, W.: Zur Häufigkeit und Klinik der Brunnenwasservergiftung (Methämoglobinämie) der Säuglinge. Med. Klin. **54**, 1385 (1959).
- Vortrag auf der sächs.-thür. Kinderärztl. Ges. 10. 10. 60 in Erfurt. Ref. Kinderärztl. Prak. **28**, 137 (1960).
- Dr. med. W. THAL, Kinderklinik der Medizinischen Akademie
Magdeburg, Halberstädter Str. 13
- Dr. med. L. LACHHEIN, Institut für Pharmakologie der Medizinischen Akademie
Magdeburg, Leipziger Str. 44
- Dr. rer. nat. M. MARTINEK, Bezirks-Hygiene-Institut
Magdeburg, Walloner Berg 2—3

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. Dr. E. WEINIG)

Über den normalen Bleigehalt der menschlichen Knochen*

Von

E. WEINIG und B. BÖRNER

(Eingegangen am 5. August 1960)

Die Bleivergiftung ist nach KOELSCH und TELEKY auch heute noch die häufigste gewerbliche Vergiftung. Aber auch normalerweise, d.h. ohne daß eine besondere Bleiwirkung vorliegt, findet sich Blei in geringen Mengen in allen Organen und Körperflüssigkeiten des Menschen. Eine physiologische Funktion des Bleis ist jedoch bisher nicht bekannt (SCHÜTTE). Das Blei gelangt hauptsächlich mit bleihaltigen Getränken und Nahrungsmitteln in den Körper und wird außerdem auch durch Einatmung von Straßenstaub und Motorabgasen (FLURY) aufgenommen. Die Aufnahme durch die Haut kann außerberuflich praktisch vernachlässigt werden.

Da zwischen dem „physiologischen“ Bleigehalt des menschlichen Organismus und dem Bleigehalt bei einer Vergiftung fließende quantitative Unterschiede bestehen, war der „normale“ Bleigehalt des Blutes, des Harns, des Kotes und der Organe seit langem von Interesse. Während über den Bleigehalt des Blutes eine fast unübersehbare Literatur (s. FLURY und WEINIG, NEUGEBAUER u. NEUGEBAUER) vorliegt, sind die analytischen Angaben über den Bleigehalt der Organe (Literatur s. u. a. TELEKY, FLURY, SCHMIDT-WEYRAUCH und *Arbeiten aus dem Kettering-Laboratorium*) etwas spärlicher. Ausführliche neuere Zusammenstellungen der Literatur über die Bleigehalte der Organe von Nichtbleivergifteten finden sich bei HANSMANN und PERRY (1940) und später bei CANTAROW und TRUMPER (1944). Über den Bleigehalt der Leber bei „bleifremden“ Personen hat SCHENK (1944) unter der Leitung von B. BEHRENS eine Dissertation erstellt, in der sich wertvolle Analysenergebnisse finden. Über Bleibefunde bei tödlichen Vergiftungen unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur hat kürzlich SCHWERD (1960) berichtet.

Bei der *oralen Aufnahme* des Bleis erfolgt die Resorption im Magen-Darmkanal. Über den portalen Kreislauf gelangt das Blei in die Leber, die wegen ihrer entgiftenden Funktion zunächst einen hohen Bleigehalt aufweist. Dann soll das Blei — nach AUB u. Mitarb. — als kolloidales sekundäres Bleiphosphat im Körper kreisen und, soweit es nicht aus-

* Herrn Prof. Dr. med. et phil. F. TIMM, Medizinische Forschungsanstalt der Max Planck-Gesellschaft Göttingen, zur Vollendung des 65. Lebensjahres gewidmet.

geschieden wird, schließlich im Knochengewebe, das eine ausgesprochene Affinität zum Blei besitzt, als tertiäres Bleiphosphat abgelagert werden. Dieses Depotblei kann unter besonderen physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen, insbesondere bei Verschiebung des pH nach der sauren Seite mobilisiert werden. Nach AUB u. Mitarb. soll es dadurch aus dem Knochen ausgeschwemmt werden, daß das tertiäre Phosphat in das sekundäre umgewandelt wird, das etwa hundertmal leichter löslich ist. Die Einwirkung von Ca-EDTA („Mosatil“) soll in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das in der Literatur verstreute Material über die „normalen“ Bleigehalte von menschlichen Knochen zusammenzutragen, eine einfachere, zeitsparende polarographische Methode zu entwickeln und eigene Analysenergebnisse der Knochen von 30 bleifremden Personen verschiedenen Alters mitzuteilen. Die Bleiablagerung in den Zähnen soll hier außer Betracht bleiben, da sie ein eigenes Problem darstellt.

Der normale Bleigehalt im Skelet

Die *Speicherung des Bleis* im Skeletsystem ist zuerst von GUSSEY 1861 festgestellt worden. AUB u. Mitarb. (1926) haben die Ablagerungsverhältnisse im Knochen eingehend studiert. Sie stellten experimentell fest, daß zerkleinertes Knochenmaterial, das vorher durch Extraktion von Fett und Eiweißsubstanzen befreit worden war, innerhalb kurzer Zeit Blei aus einer Lösung von Bleichlorid aufnahm. Das Maximum der „absorption“ lag bei pH 7,8. Daß das Blei das Calcium im Knochen ersetzt und sich nicht an das Eiweiß der organischen Matrix bindet, schlossen sie aus folgendem Versuch: Wenn sie das organische Material in dem zerkleinerten Knochen durch Glühen zerstörten, wurde das Blei besser absorbiert, als wenn das Calciumphosphat aus dem Knochen durch „decalcification“ entfernt wurde. Nachdem neuere Untersuchungen, insbesondere durch KLEMENT (1938) gezeigt hatten, daß das Calcium des normalen Knochens nicht durch Carbonat- und Phosphationen vollständig abgesättigt wird, sondern daß im Knochengewebe ein gewisser Basenüberschuß vorhanden ist, setzte sich die Auffassung durch, daß im Knochen in erster Linie ein basischer Calciumphosphatapatit, ein sog. „Hydroxylapatit“, vorliegt. MAC DONALD u. Mitarb. (1951) kamen auf Grund von Röntgenfeinstrukturuntersuchungen zu dem Ergebnis, daß das Blei im Austausch gegen Calcium an die Stelle des Calciums im Kristallgitter des Hydroxylapatits tritt. In jüngster Zeit konnten GITELMAN und NEUMAN (1959) durch Studium über das Verhalten von kristallisiertem Apatit und Bleinitratlösung unter Zusatz von Radium D in einem Carbonatpuffer bei pH 7,4 zeigen, daß die Vorstellung, es handele sich um einen reinen Ionenaustauschvorgang, nicht

richtig ist. Sie sind der Auffassung, daß der Austausch in einer komplizierteren Reaktion abläuft, bei der das Hydroxylapatitmolekül eine Änderung erfährt. Auf elektronenoptische Untersuchungen von SPECHT u. Mitarb. (1959) wird hingewiesen.

Für die Beurteilung einer Bleieinwirkung ist es von Bedeutung, wie das Blei in den einzelnen Knochen verteilt ist.

B. BEHRENS und BAUMANN (1934) konnten durch ihre autohisto-radiographische Methode mit Thorium B beweisen, daß das Blei besonders dort gespeichert wird, wo mobilisierbare Calciumdepots vorliegen. Bei experimenteller *akuter Bleivergiftung* trat die stärkste Anreicherung des Bleis in einer schmalen subepiphysären Zone der langen Röhrenknochen auf, reichliche Bleimengen fanden sie in einer außerordentlich schmalen subperiostalen Zone der Röhrenknochen und der Rippen, in der Knorpel-Knochengrenze der Rippen und in den Randzonen der Segmente des Sternums. Die Compacta war Blei- bzw. Thorium B-frei. Die Tatsache, daß in den Rippen und im Schädeldach auffallend mehr Blei gefunden wird als in den Röhrenknochen, erklärten sie damit, daß bei Rippen und Schädelknochen die subperiostale Zone relativ wesentlich größer ist als die Masse der Compacta. Mitte der dreißiger Jahre untersuchte TIMM die Lokalisation des Bleis im Knochen mit seiner histochemischen Methode im „optisch leeren“ Gewebsschnitt. Sein Schüler STEBER (1936) fand wie BEHRENS bei experimenteller *akuter Vergiftung* von Meerschweinchen das Blei vorwiegend in den subperiostalen Zonen und in der Umgebung der Haversschen Kanäle abgelagert.

1936 konnte TIMM erstmals zeigen, daß abweichend von den Befunden bei der akuten Bleivergiftung die Lokalisation des „normalen“ Bleis beim Menschen im ganzen gleichmäßiger war. Ausgesprochen subperiostale Ablagerungen waren so gut wie nie vorhanden, wenn auch vereinzelt in der äußeren Grundlamellenzone kurze schmale Säume nachweisbar waren. Die Bleiteilchen waren in den Haversschen Systemen abwechselnd und dazu verschieden dicht gelagert zu sehen. Unmittelbar nebeneinander lagen im Schnitt mit Bleikörnchen vollgepfropfte und leere oder mehr oder weniger stark befallene Haverssche Systeme und Schalllamellen. Das Gesagte ergibt, daß bei akuter und subakuter Vergiftung subepiphysär und subperiostal zunächst die größten Bleimengen abgelagert werden, während bei chronischer Aufnahme normaler oder auch etwas erhöhter Bleimengen von vornherein eine gleichmäßigere Verteilung zu erwarten ist.

Diejenigen Untersucher, welche sich mit dem Bleigehalt im Knochen bei bleifremden Personen befaßten, haben, soweit sie dies berücksichtigten, eine mehr oder weniger gleichmäßige Verteilung in Spongiosa und Compacta der einzelnen Knochen gefunden. Die meisten Autoren haben jedoch diese Frage unberücksichtigt gelassen. Dennoch scheint aus

mancher Bemerkung in den Arbeiten hervorzugehen, daß sich die Untersucher von einer Differenzierung zwischen Spongiosa und Compacta nicht viel versprochen. Eine einheitliche Auffassung hat sich nicht herausgebildet. Aus heutiger analytischer Sicht bekommen wir mit BEHRENS den Eindruck, daß manche Ungenauigkeiten, die früheren Methoden anhafteten, eindeutige Aussagen nicht zugelassen haben. Allgemein sind die Autoren jedoch der Auffassung, daß der Bleigehalt des menschlichen Knochens mit steigendem Alter zunimmt, ohne daß dies als eine strenge Gesetzmäßigkeit anzusehen wäre. Denn in jedem Alter kann bei pathologischen Stoffwechselverhältnissen (z. B. Acidosis) eine Erniedrigung des Bleigehaltes bewirkt werden. Auch ist die Altersosteoporose zu berücksichtigen.

In der Tabelle 1 sind die Bleiwerte von Skeletteilen wiedergegeben, wie zahlreiche Autoren sie bei bleifremden Personen ermittelt haben. Selbst wenn man bedenkt, daß manche Autoren Methoden verwandten, denen beträchtliche Mängel anhafteten, so sind diese mühevoll gewonnenen analytischen Ergebnisse von einem gewissen Wert, da sie wenigstens einen groben Einblick in die Schwankungsbreite des Bleigehaltes von normalen Knochen gewähren. In der Tabelle wurden jeweils die analytischen Daten wiedergegeben, wie sie von den Autoren in Bezug auf Frischgewicht, Trockengewicht oder Asche gewonnen wurden. Eine Umrechnung wurde zur Vermeidung von Fehlern nicht vorgenommen, da bekanntlich die Quotienten zwischen Frischgewicht, Trockengewicht und Asche mit Alter, Konstitution, Geschlecht, Gesundheitszustand und Art des Knochens sich erheblich ändern können. Der Quotient Frischgewicht zu Asche ist in größerem Umfang nicht systematisch studiert worden. Jedoch kann man grob annehmen, daß bei gesunden Erwachsenen in mittleren Jahren dieses Verhältnis bei Femur 2:1, bei Tibia 2:1, bei Rippe 4:1 und bei Wirbel 5:1 beträgt. Überblickt man die Werte in Tabelle 1, so sieht man auf den ersten Blick, daß sich ein hinreichend genauer „Normalgrenzwert“ nicht abzeichnet. Auch wenn man bedenkt, daß die Differenzen zwischen den Ergebnissen der einzelnen Autoren durch methodische Fehler bedingt sein können, so muß man sich vor Augen halten, daß die Lebensbedingungen der einzelnen Personen mit sehr unterschiedlichen Bleiaufnahmen verbunden sein können, selbst wenn eine berufliche Bleiaufnahme auszuschließen ist.

Unter den neueren Arbeiten, die sich mit der Abgrenzung des normalen gegen den pathologischen Bleigehalt im Knochen befassen, sei besonders die von HENDERSON und INGLIS (1957) hervorgehoben. Das eigentliche Ziel ihrer Arbeit war, den Zusammenhang zwischen chronischer Glomerulonephritis und dem Bleigehalt des Knochens zu suchen. Im Zuge dieser Untersuchung wurden Hunderte von Bleiuntersuchungen an Schädeldach und Rippe mit Hilfe der Dithizonmethode durchgeführt.

In Tabelle 2 werden aus diesem Material die Untersuchungsergebnisse gebracht, die sich auf solche Menschen beziehen, welche einer Blei- einwirkung nicht ausgesetzt waren.

Tabelle 2. Der Bleigehalt in Rippe und Schädeldach, in mg pro 100 g Frischknochen, nach HENDERSON und INGLIS

Bleigehalt	0—1 Jahr	1—19 Jahre		20—49 Jahre		50 Jahre und darüber	
		männ- lich	weib- lich	männ- lich	weib- lich	männ- lich	weib- lich
Schädeldach							
11,5 und höher	—	—	—	—	—	1	—
11,4—10,0	—	—	—	1	—	1	1
9,9—9,0	—	—	—	—	—	—	—
8,9—8,0	—	—	—	—	—	2	—
7,9—7,0	—	—	—	2	—	4	1
6,9—6,0	—	—	—	1	—	6	2
5,9—5,0	—	—	—	2	—	7	2
4,9—4,0	—	—	—	3	3	7	5
3,9—3,0	—	—	—	6	5	19	6
2,9—2,0	—	—	—	10	9	17	13
1,9—1,0	—	2	—	7	5	4	11
0,9—0	5	—	—	1	2	—	8
Summe	5	2	—	33	24	68	49
Durchschnitt	—	—	—	3,47	2,55	4,08	2,81
Rippe							
7,0 und höher	—	—	—	1	—	3	1
6,9—6,1	—	—	—	—	—	4	—
6,0—5,2	—	—	—	2	—	2	1
5,1—4,3	—	—	—	—	—	1	—
4,2—3,4	—	—	—	1	1	8	2
3,3—2,5	—	—	—	3	1	7	3
2,4—1,6	—	—	—	14	10	21	12
1,5—0,7	—	1	—	10	11	20	21
0,6—0	3	1	—	2	1	2	9
Summe	3	2	—	33	24	68	49
Durchschnitt	—	—	—	2,09	1,53	2,69	1,60

Hingewiesen sei auch auf die Untersuchung von THOMPSETT (1936) über die Verteilung des Blei in verschiedenen menschlichen Knochen. Er ist von 5 g Frischknochen ausgegangen und hat das Blei nach Versaschen mit der Dithizonmethode bestimmt. In Tabelle 3 sind die Untersuchungsergebnisse niedergelegt. Es fällt auf, daß in Femur und Tibia mehr- bis vielfach höhere Werte gefunden wurden als in Rippe und Wirbel. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu der Auffassung der meisten Autoren, daß in den Röhrenknochen weniger Blei enthalten sei als in den Rippen. Der unterschiedliche Aschegehalt der verschiedenen Knochen reicht nicht aus, um eine solche Konzentrationsdifferenz zu erklären.

Tabelle 3. Die Verteilung des „normalen“ Bleis in den menschlichen Knochen nach THOMPSETT. Der Bleigehalt ist in mg pro 100 g Frischknochen angegeben

Nr.	Alter in Jahren	Beruf	Todesursache	Femur	Tibia	Rippe	Wirbel
1	12	Schülerin	maligne Thymusgeschwulst	1,91	1,79	0,40	0,34
2	19	Verkäuferin	Endokarditis	7,48	6,00	1,65	1,06
3	22	Angestellte	perniziöse Anämie	1,82	1,53	0,72	0,62
4	25	Steinhauer	Nephritis	3,39	2,78	0,59	0,46
5	28	Zeitungs-händler	Aspirinvergiftung	2,56	2,70	0,98	0,64
6	29	Angestellter	Dünndarmulcera	2,11	2,06	0,42	0,46
7	30	Hausfrau	Verbrennungen	3,41	2,98	0,95	0,84
8	35	Heizer	Magenkarzinom	4,82	2,86	1,33	0,73
9	39	Hausfrau	Endokarditis	4,45	4,68	0,98	1,06
10	49	Hausfrau	Thyreotoxikose	3,33	2,78	0,87	0,90
11	50	Friseur	Magenkarzinom	4,81	4,21	0,79	0,46
12	58	Arbeiter	Nephritis	2,90	2,65	0,89	0,86
13	59	Ingenieur	Urämie	7,00	6,27	1,28	1,16
14	61	Hausfrau	Nierenabcesse	6,17	6,15	1,75	1,65
15	66	Eisengießer	Colonkarzinom	4,23	4,86	0,86	0,65
16	67	Rentner	Schädelbruch	10,83	9,65	1,11	1,24
17	67	Rentner	Hirnblutung	5,59	4,37	0,91	0,82
18	68	Schmied	Bronchialkarzinom	7,41	4,34	1,13	0,76
19	74	Gastwirt	Coronarthrombose	8,22	8,16	1,34	1,26

Eine einfache Methode zur polarographischen Bleibestimmung im Knochen

Prinzip der Methode

Im Hinblick darauf, daß die meisten Methoden zur Bleibestimmung im Knochen sehr langwierig sind und dadurch die Bearbeitung des Bleigehalts im Knochen gegenüber anderen Organen weniger berücksichtigt wurde, haben wir Wege und Möglichkeiten gesucht, eine einfache und trotzdem spezifische Methode auszuarbeiten, die es gestattet, an 250 mg Knochenasche eine Bleibestimmung vorzunehmen. Wir haben, wie bereits schon früher (WEINIG 1942) auf die polarographische Methode zurückgegriffen, da sie uns nach wie vor für die Bestimmung von Blei neben reichlich Calcium am geeignetsten erscheint. Das Prinzip der von HEYROVSKY inaugurierten polarographischen Bestimmung ist heute so allgemein bekannt, daß hier ein Hinweis auf die Literatur genügt: HEYROVSKY, BREZINA, STACKELBERG, KOLTHOFF u. LINGANE. Zum Verständnis sei nur soviel angeführt, daß in der Stromspannungskurve das Halbwellenpotential einer polarographischen Stufe eine qualitative und die Höhe der Stufe eine quantitative Aussage macht. Zur Auswertung der Stufenhöhen (Wellenhöhen) werden Eichdiagramme angelegt, bei denen die Abszissenwerte die Bleikonzentration und die Ordinatenwerte die Stufenhöhe angeben, so daß der Bleigehalt ohne weiteres abgelesen werden kann.

In der früher angegebenen Methode wurde folgendermaßen vorgegangen:

0,2 g Knochenasche werden in einem 80 ml fassenden schwer schmelzbaren Zentrifugenglas (am besten aus Quarz) mit 2 ml konz. HNO_3 unter Erwärmen gelöst. Falls es notwendig ist, werden zur Klärung der Lösung einige Tropfen Perhydrol zugefügt. Nach dem Zusatz von 24 ml Aqua dest. wird NH_3 konz. bis zum Umschlag von Methylorangepapier zugegeben und hierauf wird mit 0,2 ml

Essigsäure (1:1) und 20 ml Aqua dest. versetzt. Unter Umrühren werden tropfenweise 2 ml gesättigte Kaliumoxalat-Lösung zugefügt und nach Stehen über Nacht oder mindestens über 6 Std wird der entstandene Niederschlag zentrifugiert und die überstehende Lösung abgossen. Das Sediment wird mit einer 4%igen Lösung von Ammonoxalat dreimal aufgewirbelt, zentrifugiert und dekantiert. Der nach dem letzten Zentrifugieren erhaltene Niederschlag wird bei 110° $\frac{1}{2}$ Std getrocknet und dann im Muffelofen 4 Std bei höchstens 550° erhitzt. Der verbleibende Rückstand, der eine weiße bis schwach gelbliche Farbe hat, wird mit 1 ml Königswasser versetzt und auf dem Sandbad vorsichtig bis zur Trockene erhitzt und in 2 ml mit einem Tropfen konzentrierter HCl angesäuerten Wassers gelöst. Von dieser Lösung wird ein Teil in das Entlüftungsgerät nach WEINIG filtriert und dann mit sauerstofffreiem Stickstoff in das Elektrolysiergeäß übergetrieben und schließlich polarographiert.

Unter den damals gewählten Bedingungen war das Blei von Kupfer, Wismut, Antimon und Cadmium gut abtrennbar. Das Zinn taucht nicht in der Lösung auf, da es bei der Behandlung mit Salpetersäure als Zinnsäure unlöslich bleibt. Das Thallium, dessen Halbstufenpotential von $-0,5$ V mit dem des Bleis übereinstimmt, kann deshalb nicht stören, weil es bei der Oxalatfällung von Blei und Calcium nicht mitgerissen wird und in Lösung bleibt. Näheres über das Verhalten des Thalliums ist in der Arbeit von PHILIPPOW „Die polarographische Thalliumbestimmung im Knochen“ zu finden. Auch im Zuge unserer jetzigen Untersuchungen haben wir uns davon überzeugt, daß bei der 1942 angegebenen Methode das Thallium nicht mit erfaßt wird.

Bei der jetzt entwickelten Methode war es unser Bestreben, das frühere Verfahren dadurch abzukürzen, daß wir die zeitraubende Oxalatfällung ausschalteten. Ähnliche Versuche hatte JOHANNESMEIER 1942 unternommen, die jedoch dadurch Schwierigkeiten boten, daß 8–10 g Frischknochen unter Anwendung von Perchlorsäure feucht verascht wurden. Wir gehen jetzt so vor, daß wir 0,25 g Knochenasche in Königswasser lösen, den Rückstand nach kurzer Behandlung mit Perchlorsäure und Salzsäure schließlich in verdünnter Salzsäure lösen und nach Beseitigung des Luftsauerstoffs polarographieren. Wie wir durch mehrfache Analysen festgestellt haben, lassen sich unter diesen Bedingungen Kupfer, Wismut, Antimon und Cadmium klar von Blei trennen; das Zinn erscheint überhaupt nicht. Jedoch läßt sich das Thallium unter unseren Bedingungen von Blei nicht trennen, deshalb ist die jetzige Methode nur in solchen Fällen brauchbar, bei denen eine Thallium-einwirkung auszuschließen ist. In forensischen Fällen muß dies auf spektralanalytischem Wege geschehen. Wenn Blei neben Thallium bestimmt werden soll, so ist für das Blei unsere frühere Methode anzuwenden und das Thallium nach PHILIPPOW zu ermitteln. Wir haben also die Schnelligkeit und die quantitative Sicherheit gegenüber einer geringen Unspezifität in Bezug auf Thallium vorgezogen.

Analysenvorschrift

Die jetzige Methode gestaltet sich folgendermaßen: Das von Weichteilen befreite Knochenstück wird in einem Muffelofen bei 300° 3 Std lang geglüht. Nach dem Abkühlen zerreibt man den Knochen oder den gewünschten Teil in einem Achatmörser zu Knochenmehl. Davon werden 250 mg in ein 100 ml-Becherglas (am besten aus Quarz) eingewogen und in 10 ml Königswasser gelöst. Diese Lösung wird im gleichen Gefäß auf einem Sandbad bis zur Trockene erhitzt. Dann raucht man mit 2–3 Tropfen konz. HClO_4 und anschließend mit mehreren Tropfen konz. HCl ab. Schließlich wird das Becherglas noch etwa 1 Std auf dem Sandbad erhitzt. Der Rückstand soll vollkommen weiß sein. Ist das nach dieser Zeit nicht der Fall, so muß nochmals mit einem Tropfen HClO_4 und anschließend mit wenig HCl

behandelt werden. Bei diesem Vorgehen sind bei etwa 300 Einzelversuchungen niemals Explosionen oder Verpuffungen beobachtet worden. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand mit genau 5 ml 3%iger HCl versetzt, etwa 30 min stehengelassen und schließlich bis eben zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in das Entlüftungsgerät nach WEINIG filtriert, aus dem sie mit sauerstoff-freiem Stickstoff in das Elektrolysegefäß übergetrieben und darin polarographiert wird.

Die Auswertung zahlreicher Eichkurven unter Zusatz von Bleilösungen bekannten Gehaltes haben eine Streuung von $\pm 9\%$ bei 3fachem σ ergeben. Sämtliche Untersuchungen wurden mit dem selbstschreibenden Polarographen von Leybold Nachf. (Bauart Siemens, Modell 50) durchgeführt. *Alle verwendeten Chemikalien und Filter müssen laufend auf Bleifreiheit geprüft werden.*

Eichkurve

Zur Auswertung der polarographischen Kurven ist eine Eichkurve die Voraussetzung. Diese Eichkurve kann den Analysen zugrunde gelegt werden, sofern alle Versuchsbedingungen (auch die Temperatur) konstant gehalten werden. Um auch die Fremdionenkonzentration konstant zu halten, werden die Eichwerte nicht mit reinen Bleilösungen gewonnen, sondern unter Zusatz von Knochenasche. Bleilösung plus Knochenasche werden nach der Analysenvorschrift behandelt. Zur Herstellung der Eichkurve sind zu je 250 mg Knochenasche steigende Mengen einer Bleilösung zugesetzt worden und zwar 2—4—6—8 und 10 ml einer Lösung, die pro ml 9,3 γ Blei enthielt. Die Resultate liegen im Koordinatensystem auf einer Geraden, die bei einer Stufenhöhe von 4,5 mm, die dem Bleigehalt der verwendeten Knochenasche entspricht, die Ordinate schneidet.

Eigene Analysenergebnisse

Wegen der auffallenden Diskrepanz der Analysenergebnisse der einzelnen Untersucher von Knochen „bleifremder“ Personen haben wir eigene Untersuchungen an Knochen von 30 Menschen verschiedenen Alters und Geschlechts vorgenommen, bei denen eine berufliche Blei-einwirkung praktisch nicht in Betracht kam. Bei allen Personen war eine Thalliumvergiftung auszuschließen. Da unsere Methode hinreichend genau ist, um den Bleigehalt der verschiedenen Knochen beim Menschen zu vergleichen, wurde auch diese Teilfrage bei 22 Leichen berücksichtigt. In jedem Falle stellen die angegebenen Werte Mittelwerte einer Doppelbestimmung dar. Die Ergebnisse mit den näheren Angaben über Alter, Beruf und Todesursache sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Überblicken wir unsere Ergebnisse, so finden wir entsprechend den Angaben von BARTH, WEYRAUCH u. MÜLLER im allgemeinen mit dem Lebensalter steigende Bleiwerte in den Knochen. Die Feststellung von BARTH, daß schon im Neugeborenskelet Blei vorhanden ist, konnte bestätigt werden. Übereinstimmend mit früheren Angaben in der Literatur fanden wir in der Asche der Rippen- und Wirbelknochen stets deutlich höhere Bleiwerte als in den langen Röhrenknochen. Vergleicht man die einzelnen Resultate untereinander, so fällt auf, daß Nr. 13 höhere Bleiwerte besonders im Wirbel aufweist, als dies dem Alter entspricht.

Tabelle 4. Eigene Untersuchungen von Knochen bleifremder Personen

Nr.	Alter in Jahren	Beruf	Todesursache	Bleigehalt in mg/100 g Asche			
				Femur	Tibia	Rippe	Wirbel
1	Neugeborenes	—	Tod durch Erstickten	0,60	—	—	—
2	Neugeborenes	—	Tod unter der Geburt	0,52	—	—	—
3	18	Verkäuferin	Schlafmittelvergiftung	0,87	—	—	—
4	19	Arbeiterin	Pneumonie	0,80	1,07	1,34	1,76
5	26	Hausfrau	Erhängungstod	1,07	—	1,36	1,68
6	27	Hausfrau	Metasystoxvergiftung	1,22	1,22	1,36	1,44
7	27	Angestellter	Verkehrsunfall	1,34	—	2,14	—
8	28	Hausfrau	Verkehrsunfall	0,80	—	—	—
9	28	Vertreter	Verkehrsunfall	1,34	1,34	—	—
10	29	Hausfrau	Tod durch Stichverletzung	1,10	1,12	1,38	1,70
11	29	Arbeiter	Betriebsunfall	2,22	2,30	2,41	2,41
12	36	Arbeiter	Betriebsunfall	1,61	—	1,64	2,15
13	39	Arbeiter	Tod durch stumpfe Gewalt	2,69	—	3,72	5,31
14	44	Landwirt	Verkehrsunfall	1,88	1,83	2,69	2,92
15	45	Angestellter	Verkehrsunfall	2,52	—	—	—
16	46	Hausfrau	E 605-Vergiftung	1,34	1,34	1,61	1,88
17	47	Arbeiter	CO-Vergiftung	2,14	2,14	2,42	3,23
18	50	Kunstmaler	Herzinfarkt	2,15	—	—	—
19	52	Rentnerin	Verkehrsunfall	2,01	1,88	2,16	2,52
20	53	Arbeiter	Verkehrsunfall	1,58	—	—	—
21	56	Landwirt	Erhängungstod	1,88	2,15	—	—
22	58	Angestellter	Verkehrsunfall	2,01	—	—	—
23	62	Rentner	Verkehrsunfall	1,82	1,90	2,01	2,22
24	64	Landwirt	Verkehrsunfall	3,21	—	3,52	3,61
25	65	Landwirtschaftsfrau	Verkehrsunfall	1,61	1,68	2,15	2,42
26	65	Arbeiter	Herzinfarkt	2,69	2,61	2,73	3,23
27	65	Arbeiter	Betriebsunfall	2,01	1,94	2,21	2,52
28	65	Kunstmaler	Verkehrsunfall	1,61	1,61	1,84	2,12
29	71	Rentner	Verkehrsunfall	2,88	2,81	3,23	3,50
30	71	Rentner	Verkehrsunfall	2,42	2,48	3,23	3,59

Es muß also in diesem Falle eine unbekannte überdurchschnittliche Blei- einwirkung vorgelegen haben. Bei Erwachsenen schwanken die *Aschen-* werte im Femur zwischen 0,80 und 3,21 mg.-%, in der Tibia zwischen 1,22 und 2,81 mg.-%, in der Rippe zwischen 1,36 und 3,52 mg.-%, im Wirbel zwischen 1,44 und 5,31 mg.-%. Die Durchschnittswerte betragen für Femurknochen 1,88 mg.-%, für Tibiaknochen 1,89 mg.-%, für Rippen- knochen 2,30 mg.-% und für Wirbelknochen 2,66 mg.-%. Diese Mittel- werte entsprechen durchaus den Durchschnittsergebnissen der in Ta- belle 1 genannten Autoren.

Eine Überraschung bot die ziemlich konstante Reihenfolge des Blei- gehaltes in der Asche von Wirbel > Rippe > Tibia und Femur. Unsere

Reihenfolge Plattenknochen > Röhrenknochen entspricht den Vorstellungen von DANCKWORTT und JÜRGENS und anderen Autoren, während aus den Ergebnissen von THOMPSETT die umgekehrte Reihenfolge hervorgeht. Wie schon oben kurz bemerkt, kann dies nicht allein auf dem unterschiedlichen Aschegehalt der Knochen beruhen. Es erhebt sich die Frage, wenn man die Analysenergebnisse als richtig ansieht, ob die konsumierenden Erkrankungen, die zum großen Teil vorgelegen haben, einen solchen Einfluß auf den Bleigehalt der einzelnen Knochen ausüben können. Hierauf wäre vielleicht in Zukunft mehr zu achten. Die von uns untersuchten Knochen stammten (im Gegensatz zu THOMPSETT) fast ausschließlich von Personen, die eines gewaltsamen Todes oder nach kurzer Krankheit gestorben sind. Wenn wir nach dem oben genannten Quotienten Frischgewicht/Aschegewicht umrechnen, erhalten wir zwar eine ähnliche Reihenfolge, aber die krassen Unterschiede zwischen Wirbel, Rippe und Röhrenknochen finden wir nicht.

Schließlich haben wir in 4 Fällen Femurknochen, getrennt nach Spongiosa- und Compacta-Asche, analysiert:

Fall Nr.	Compacta	Spongiosa	Gesamtwert s. Tabelle 4
17	2,14	2,21	2,14
18	2,05	2,05	2,15
23	1,09	1,09	1,82
28	1,72	1,61	1,61

Die gleichmäßige Verteilung zwischen Spongiosa und Compacta scheint tatsächlich ein Hinweis darauf zu sein, daß der Bleigehalt langsam durch geringe Bleiaufnahme zustande gekommen ist. So können wir die histochemischen Untersuchungsergebnisse von TIMM über die Verteilung des normalen Bleis im Knochen auf analytischem Wege bestätigen.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Bleiwerten der subperiostalen Zone, der Spongiosa und der Compacta wird bereits als ein Hinweis für eine akute oder subakute Aufnahme von Blei anzusehen sein, wie dies BEHRENS schon früher demonstriert hat. In diesem Zusammenhang sei auch die Arbeit von SPECHT erwähnt, der in der äußersten Compactaschicht einer Rippe Papst Clemens II. das meiste Blei nachgewiesen hat. Er fand in der äußersten Schicht der Compacta 82,78%, in der mittleren Compactaschicht 5,96% und in der Spongiosa 11,26% der 0,936 mg, die in der Gesamtrippe (50,2 mg-%) enthalten waren.

In einem von SCHWERD beschriebenen Bleivergiftungsfall bei einem 5jährigen Kind, über dessen Diagnosestellung und klinischen Verlauf noch im einzelnen von SCHMÖGER (Saarbrücken) an anderer Stelle berichtet wird, haben wir ebenfalls Blei im Knochen bestimmt und fanden

bei dieser akuten bis subakuten Vergiftung in der Humerusdiaphysenasche 24 mg.-%. Beim Studium der Bleiverteilung in der distalen Femurepiphyse dieses Kindes ergab sich in der Epiphyse ein Bleigehalt der Asche von 73 mg.-% und in der Epiphysenfuge von 211 mg.-%. Auch diese Befunde stehen mit den Ergebnissen der histochemischen Untersuchungen von BEHRENS und TIMM bei experimenteller akuter Bleivergiftung in vollem Einklang.

Unter Berücksichtigung der Literatur über den Bleigehalt im Knochen mit Einbeziehung der histochemisch festgestellten Bleiverteilung kommen wir zu dem Schluß, daß es für eine „normale“ Bleiverteilung als charakteristisch angesehen werden kann, wenn Compacta und Spongiosa keine wesentlichen Unterschiede aufweisen und der Bleigehalt der Femurasche den Wert von 3 mg.-% nicht erheblich überschreitet. Im allgemeinen bewegen sich die Werte beim Erwachsenen zwischen 1 und 3 mg.-% für Femurknochen. Sie liegen im 3. Lebensjahrzehnt näher bei 1 mg.-%, im 6. und 7. Jahrzehnt zwischen 2 und 3 mg.-%. Aber auch im Alter können verhältnismäßig niedrige Bleiwerte auftreten.

Zusammenfassung

1. Die analytischen Ergebnisse zahlreicher Autoren über den „normalen“ Bleigehalt im menschlichen Knochen wurden zusammengetragen.

2. Es wird eine einfache Methode zur polarographischen Bleibestimmung angegeben, die in 4 Std an 250 mg Knochenasche durchgeführt werden kann. Lediglich Thallium stört die Spezifität, weshalb die Anwesenheit von Thallium ausgeschlossen werden muß. Die Methode arbeitet mit einer Streuung von $\pm 9\%$ bei dreifachem σ .

3. Die Ergebnisse eigener Untersuchungen an Femur, Tibia, Rippe und Wirbel von 30 Personen, die keiner beruflichen Bleiexposition ausgesetzt gewesen waren, werden mitgeteilt und im Zusammenhang mit den Werten in der Literatur diskutiert.

4. Beim sog. „normalen“ Bleigehalt bestehen zwischen Compacta- und Spongiosa-Asche keine wesentlichen Unterschiede. Auf die völlig anderen Verteilungsverhältnisse bei akuter und subakuter Bleivergiftung wird hingewiesen.

Literatur

- ATK, J. C., L. T. FAIRHALL, A. S. MINOT and P. REENIKOFF: Lead poisoning. Baltimore 1926.
BAGCHI, K. N., H. D. GANGULY and J. N. SIRDAR: Lead in human tissues. Indian med. Res. 26, 935 (1939).

- BARTH, E.: Untersuchungen über den Bleigehalt der menschlichen Knochen. Virchows Arch. path. Anat. **231**, 146 (1931).
- BEHRENS, B.: Sind chemische Untersuchungen zur Diagnose und Begutachtung Bleikranker brauchbar? Dtsch. med. Wochr. **1934**, 890.
- BEHRENS, B., u. A. BAUMANN: (1) Weitere Untersuchungen über die Verteilung des Bleis mit Hilfe der Methode der Autohistoradiographie. Z. ges. exp. Med. **92**, 241 (1934).
- (2) Die Beziehung der Bleiablagerung zum Calciumstoffwechsel. Z. ges. exp. Med. **92**, 251 (1934).
- BREZINA, M., u. P. ZUMAN: Die Polarographie in der Medizin, Biochemie und Pharmazie. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1956.
- BRUDEVOLD, F., and L. T. STEADMAN: The distribution of lead in human enamel. J. dent. Res. **35**, 430 (1956).
- CANTAROW, A., and M. TRUMPER: Lead poisoning. Baltimore 1944.
- DANCKWORT, P. W., u. E. JÜRGENS: Die Verteilung des Bleis im Organismus, insbesondere in den Knochen, und die Giftigkeit von Bleilösungen für Fische. Arch. Pharm. (Weinheim) **266**, 492 (1928).
- FABRE, F., R. TRUHAUT et C. BOUDÈNE: Microdosage polarographique dans les milieux biologiques. C. R. Acad. Sci. (Paris) **234**, 7 (1956).
- FLURY, F.: Blei. In HEFFTER-HEUBNERs Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III/3, S. 1705. Berlin: Springer 1934.
- FORCHE, H. E.: Polarographische Studien. Inaug.-Diss. Leipzig 1938.
- GITELMAN, H. J., and W. F. NEUMAN: Lead — Hydroxy apatite interaction. The University of Rochester Atomic Energy Project. Rochester, New York 22. 6. 1959.
- GUSSEROW, A.: Untersuchungen über Bleivergiftung. Virchows Arch. path. Anat. **21**, 443 (1861).
- HAMILTON, A., and H. L. HARDY: Industrial Toxicology. New York: P. Hoeber 1949.
- HANSMANN, G. H., and M. C. PERRY: Lead absorption and intoxication in man unassociated with occupations or industrial hazards. Arch. Path. (Chicago) **30**, 226 (1940).
- HAUMONT, S., and J. VINCENT: Action du versénate de calcium sur le plomb fixé in vivo dans l'os compact. Exp. Cell Res. **18**, 404 (1959).
- HENDERSON, D. A., and J. A. INGLIS: The lead content of bone in chronique Bright's disease. Aust. Ann. Med. **6**, 145 (1957).
- HEYROVSKY, J.: Polarographie. Wien: Springer 1941.
- JOHANNISMEIER, K. E.: Über den Bleinachweis im Knochen vermittelt der Polarographie. Inaug.-Diss. Leipzig 1942.
- KEHOE, R. A., J. CHOLAK, D. M. HUBBARD, K. BAMBACH, R. R. McNARY and R. V. STORY: (1) Experimental studies on the ingestion of lead compounds. J. industr. Hyg. **22**, 381 (1940).
- — — — — (2) Experimental studies on lead absorption and excretion and their relation to the diagnosis and treatment of lead poisoning. J. industr. Hyg. **25**, 71—79 (1943).
- F. THAMANN and J. CHOLAK: (1) On the normal absorption and excretion of lead. J. industr. Hyg. **15**, 257 (1933).
- — — (2) Experimentelle Forschungen über Bleiaufnahme und Bleiausscheidung. Veröffentlichungen aus dem Kettering-Laboratorium für angewandte Physiologie, Cincinnati, Ohio. Ethyl GmbH, Berlin 1939. J. industr. Hyg. **25**, 71 (1943).

- KLEMENT, R.: Die anorganische Skeletsubstanz. *Naturwissenschaften* **26**, 145 (1938).
- KOELSCH, F.: Lehrbuch der Arbeitshygiene. Stuttgart: Ferdinand Enke 1954.
- KOLTHOFF, I. M., and J. J. LINGANE: *Polarography*. New York and London: Interscience Publishers 1952.
- LYNCH, G. R., R. H. SLATER and T. G. OSLER: The determination of traces of lead in biological material, with special reference to bone. *Analyst* **59**, 787 (1934).
- MACDONALD, W. S., F. EZMIRLIAN, P. SPAIN and C. McARTHUR: The ultimate site of skeleton deposition of strontium and lead. *J. biol. Chem.* **189**, 387 (1951).
- MAULBETSCH, A., et E. RUTISHAUSER: La teneur des dents en plomb. *Arch. int. Pharmacodyn.* **53**, 55 (1936).
- MINOT, A. S., and J. C. AUB: The distribution of lead in the human organism. *J. industr. Hyg.* **24**, 149 (1942).
- MOESCHLIN, S.: *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. Stuttgart: Georg Thieme 1950.
- PFRITHE, F.: Über den normalen und pathologischen Bleigehalt der Zähne von Menschen und Tieren. *Arch. Hyg. (Berl.)* **111**, 323 (1934).
- PHILIPPOW, A.: Die polarographische Thalliumbestimmung im Knochen. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **38**, 203 (1944).
- SCHENK, R.: Über den Bleigehalt menschlicher Leber in Beziehung zu Alter und Beruf. *Inaug.-Diss. Kiel* 1944.
- SCHMIDT, P., u. F. WEYRAUCH: Über die Diagnostik der Bleivergiftung im Lichte moderner Forschung. Jena: Gustav Fischer 1933.
- SCHÜTTE, E.: Der Stoffwechsel des Bleis. Aus dem Handbuch der physiologischen Chemie von FLASCHENTRÄGER u. LEHNARTZ, Bd. II/1a, S. 688.
- SCHWERD, W.: Bleibefunde bei tödlichen Bleivergiftungen. *Arch. Toxikol.* **18**, 177 (1960).
- SIEBER, E.: Histochemischer Bleinachweis im Knochen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **181**, 273 (1936).
- SPECHT, W., u. K. FISCHER: Vergiftungsnachweis an den Resten einer 900 Jahre alten Leiche. *Arch. Kriminol.* **124**, 61 (1959).
- STACKELBERG, M.: *Polarographische Arbeitsmethoden*. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1950.
- TAEGER, H.: *Die Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten*. Berlin: Springer 1941.
- TELEKY, L.: *Gewerbliche Vergiftungen*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- THOMPSETT, S. L.: The distribution of lead in human bones. *Biochem. J.* **30**, 345 (1936).
- and A. B. ANDERSON: The lead content of human tissues and excreta. *Biochem. J.* **29**, 1851 (1935).
- TIMM, F.: (1) Der histochemische Nachweis des normalen Bleis in menschlichen Hartgeweben. *Virchows Arch. path. Anat.* **297**, 502 (1936).
- (2) Zur Histochemie der Schwermetalle. Das Sulfid-Silberverfahren. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **46**, 706 (1958).
- WEINIG, E.: (1) Technische Neuerungen beim polarographischen Arbeiten. *Chem. Fabrik* **14**, 361 (1941).
- (2) Die Bleibestimmung im Knochen auf polarographischem Wege. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **273**, 158 (1942).

- WEINIG, E.: (3) Die Polarographie im Dienste der Strafrechtspflege. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **37**, 322 (1943).
- G. NEUGEBAUER u. I. NEUGEBAUER: Polarographische Bleibestimmung in Blut und Harn. Arch. Hyg. (Berl.) **139**, 551 (1955).
- u. W. SCHWED: Gefahren bei der Behandlung der Bleiintoxikation mit Calcium-
versenat („Mosatil“, „Komplexon“). Münch. med. Wschr. **1958**, 1788.
- WEHNERT, E.: Über den Bleigehalt kariesfreier menschlicher Zähne. Inaug.-Diss.
Leipzig 1944.
- WEYRAUCH, F., u. H. MÜLLER: (1) Das sogenannte normale Blei im menschlichen
Körper. Z. Hyg. (Berl.) **115**, 216 (1933).
- — (2) Über den Bleigehalt in Organen und Knochen bei bleikranken und blei-
gefährdeten Menschen. Arch. Hyg. (Berl.) **114**, 46 (1935).

Prof. Dr. med. et phil. E. WEINIG und BRIGITTE BÖRNER,
Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität,
Erlangen, Universitätsstr. 22

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität
Erlangen (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. WEINIG)

Mikrochemische Identifizierung von Barbituraten mit Zwikkers Reagenz*

Von

GEORG SCHMIDT

Mit 32 Textabbildungen

(Eingegangen am 29. Juni 1960)

Für den mikrochemischen Nachweis der Barbiturate sind im Laufe der letzten Jahrzehnte sehr viele Methoden angegeben worden, über die Gg. SCHMIDT (1960) zusammenfassend berichtet hat. In mehr als 500 Publikationen wurden Farb- und Fällungsreaktionen, Sublimations-, Schmelzpunkts- und kristalloptische Methoden, spektrophotometrische Verfahren im Röntgen-, ultravioletten und infraroten Licht, chromatographische Untersuchungsgänge der verschiedenen Arten und Isotopenmethoden vorgeschlagen. In der forensisch-toxikologischen Praxis sind diejenigen Proben besonders wertvoll, die mit möglichst geringer Materialmenge nicht nur zu einem eindeutigen Nachweis der Barbiturate als Gruppe führen, sondern darüber hinaus die Identifizierung des jeweils vorliegenden Derivates gestatten.

Deshalb kommt von den zahlreichen *Farbreaktionen* bereits eine ganze Reihe wegen zu geringer Empfindlichkeit nicht in Frage und auch die beiden bekanntesten, nämlich die *Kobaltamin-* und die *Kupfer-Pyridin-Reaktion*, haben den Nachteil, daß sie in der üblichen Form relativ wenig empfindlich sind und nur die Unterscheidung zwischen den Gruppen der Barbiturate und der Thiobarbiturate erlauben.

Die Kobaltamin-Reaktion, die auf PARRI (1924) zurückgeht und zunächst mit Kobaltsalzen und Laugen durchgeführt wurde (PARRI, ZWIKKER 1931; BODENDORF 1932; OETTEL 1936), dann von KOPFANYI et al. (1933/34) durch Anwendung von Isopropylamin empfindlicher und sicherer gestaltet wurde, ist ebenso wie die von ZWIKKER angegebene Kupfer-Pyridin-Reaktion eine Probe auf die Barbituratgruppe und einige wenige gleichartig reagierende Substanzen. Die Zwikker-Reaktion gestattet die Unterscheidung der Thiobarbiturate besser als die Parri-Reaktion, weil die Barbiturate mit Kobaltamin rot bis blauviolett und

* Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt, wofür ihr auch an dieser Stelle der beste Dank ausgesprochen wird.

Den Herstellerfirmen sei für die Überlassung der Reinsubstanzen gedankt.

die Thiobarbiturate schmutzig rotviolett werden, während mit der Kupfer-Pyridin-Reaktion die Barbiturate rotviolett, die Thiobarbiturate aber grün sind (RAVENTÓS 1946; GOMAHRE u. KRESBACH 1951; HEISE u. KIMBEL 1955; LANG 1956; DIETZ u. SOEHRING 1957 u.a.).

Eine quantitative Auswertung der Parri-Reaktion wurde vielfach versucht, stieß aber auf Schwierigkeiten. Hierüber berichten HERWICK (1933), KOPPANYI et al. (1933/34), SHONLE et al. (1933), MOHRSCHULZ (1934), OETTEL (1936), SACK (1936), BRUNDAGE u. GRUBER (1937), DELMONICO (1939), FRESENIUS (1940), LEVY (1940), RILEY et al. (1940), KRAUSE u. RILEY (1941), IVERSEN (1945), COHEN (1946), RAVENTÓS (1946), MATTSON u. HOLT (1949), BAGGESGAARD-RASMUSSEN u. JERSLEV (1951), GOLDSCHMIDT et al. (1953), PAULUS u. PRIBILLA (1953), BÜCHI u. PERLIA (1954), NUPPENAU (1954), AWE u. WINKLER (1955). Voraussetzung für eine richtige kolorimetrische Bestimmung ist die Kenntnis des vorliegenden Barbiturates, da in der Intensität des Reaktionsausfalles zwischen den einzelnen Barbituraten Differenzen bis zum 10fachen auftreten, das gefärbte Reaktionsprodukt unterschiedlich schnell und wiederum abhängig vom vorliegenden Barbiturat abbläßt und die Temperatur hierbei ebenfalls eine Rolle spielt.

Auch die Farbreaktion nach ZWIKKER wurde quantitativ ausgewertet (RAVENTÓS 1946; HEISE u. KIMBEL 1955; KAWAHARA 1955). Im Kommentar zur British Pharmacopoeia 1953 (LINNELL) wurde sogar versucht, auf Grund der Farbentwicklung mit Kupfersulfat und Pyridin zwischen mehreren Barbituraten zu unterscheiden: Evipan, Prominal und Diphenylhydantoin ergaben einen blauen, Veronal, Pentobarbital, Luminal einen violetten und Thiopental einen grünen Niederschlag. GOMAHRE u. KRESBACH (1951) prüften die Farbentwicklung für zahlreiche Barbiturate mit folgender Untersuchungstechnik: Die Substanzen wurden in 0,5–1,0 ml einer Mischung von einem Volumteil Pyridin und 9 Volumteilen Chloroform und 1 ml einer 1%igen wäßrigen Kupfersulfatlösung gelöst. 28 klinisch verwendete Barbiturate entwickelten eine violette Farbe im Chloroform, die unsubstituierte Barbitursäure war farblos, alle fünf untersuchten Barbitursalze reagierten violett. Thioäthamyl und Thiopental ergaben grüne Farben, die unsubstituierte 2-Thiobarbitursäure war farblos. Hydantoin wurde blau, Coffein, Theobromin, Alloxan, Persedon blieben farblos und die Natriumsalicylate von Coffein, Theobromin und Theophyllin, sowie die Thiouracile waren grün. Die Empfindlichkeit der Reaktion lag bei 1–5 mg und die Farbe blieb 12–24 Std haltbar.

SCHREIBER hat 1958 untersucht, wie die unterschiedliche Farbentwicklung der Parri- und Zwickler-Reaktion mit den einzelnen Barbituraten zu erklären ist. Er fand, daß es einen Komplexotyp, einen Salztyp und einen gemischten Typ der Bindung zwischen den Kom-

ponenten geben müsse. Auch AWE u. WINKLER (1955) haben sich mit den chemischen Voraussetzungen für das Zustandekommen der Farb-reaktion nach ZWIKKER befaßt.

Nach den oben zitierten Erfahrungen waren wir zunächst der Meinung, daß die Zwikker-Reaktion für den spezifischen Barbituratnachweis ungenügend sei, bis wir die Fällungsprodukte bei Anwendung der von uns bevorzugten Objektträgertechnik mikroskopisch untersucht hatten. Dabei kamen wir zu dem Ergebnis, daß nicht nur durch die mikroskopische Beobachtung des Reaktionsausfalles eine *wesentlich größere Empfindlichkeit* zu erzielen ist, sondern daß auch in der Regel *Kristalle* auftreten, die *für die jeweiligen Barbiturate charakteristisch* sind. Nach systematischer Untersuchung einer größeren Zahl von Barbituraten und Thiobarbituraten, sowie nach Prüfung barbituratähnlicher oder in biologischen Extraktrückständen vorkommender Substanzen, die in der gleichen Extraktfraktion (Stas-Otto-Technik) anfallen, halten wir die Methode für geeignet, auch bei geringen Barbituratmengen eine verlässliche Identifizierung zu ermöglichen und haben noch mit wenigen Gamma positive Reaktionen erzielt. Vorbedingung ist eine gute Reinigung der Extraktrückstände, wobei wir bei gefaultem und fettreichem Material die Wolframsäurefällung nach VALOV (1946) vorziehen und eine Substanztrennung entweder chromatographisch oder sublimatorisch durchführen. Routinemäßig fraktionieren wir durch Vakuumsublimation in einem Wärmegradienten (Gg. SCHMIDT 1959), greifen dann aus den einzelnen Fraktionen wenige Kriställchen heraus und führen die Zwikker-Reaktion mit der im folgenden beschriebenen Mikrotechnik durch. Aus den sich entwickelnden Präzipitaten können die Barbiturate nach Abtrocknen des Reagenz wieder absublimiert werden, so daß bei sehr geringer Ausbeute mit dem gleichen Material nach der Zwikkerschen Probe die Mikrosublimation durchgeführt werden kann. *Wesentlich ist, daß die leicht zugänglichen kristalloptischen Konstanten bestimmt werden*, weil sonst Verwechslungen einzelner Barbituratkomplexe möglich sind.

Die Farbreaktion nach ZWIKKER in der von uns vorgeschlagenen Technik mit Beurteilung der Kristallfällungen, hat einen Vorläufer in der Mitteilung von LINDBERGER (1925), der für die damals bekannten Barbiturate (von ihm Veronalgruppe genannt), eine „charakteristische Kupferverbindung“ herstellte und für Veronal wie folgt beschrieb: Violette und rosa monokline Platten, biaxial, mit schräger Auslöschung. WINTERS (1936) hat zahlreiche Kristallfällungen von Barbituraten beschrieben, darunter auch eine Fällung mit Kupferoxyd-Ammoniak. Diäthylbarbitursäure, Phenylmethylbarbitursäure und Allylisopropylbutylbarbitursäure ergaben Kristalle, die jedoch untereinander so ähnlich sind, daß eine Unterscheidung auf diese Weise kaum möglich ist. WAGENAAR (1940) beschrieb gefärbte Komplexe mit Kupfersulfat und

Äthylendiamin, JONSSON (1931) verwendete Kupferacetat und Pyridin. Er schlug bereits die mikroskopische Identifizierung der Kristalle vor. Auch neuerdings wurde eine der unsrigen verwandte Methode veröffentlicht (ROMIJN 1957, 1959a), wobei mit Kupfer- oder Kobaltacetat und Ammoniak rötliche Kristalle mit Barbituraten hergestellt werden (Erfassungsgrenze 1—2 mg), deren Kristallform beschrieben wird. ROMIJN gibt an, daß die Reaktion mit Kobalt nur für Prominal charakteristisch sei, weil sich die Prominalkomplekxkristalle von denen der anderen Barbiturate deutlich unterscheiden, während die übrigen untersuchten 14 Barbiturate keine brauchbaren Kristalle, zum Teil nur rötlich gefärbte Tropfen lieferten. Prominal läßt mit diesem Reagens nach Erwärmen und Kratzen rötliche parallelogrammförmige Kristalle mit abgerundeten stumpfen Spitzen entstehen. In einer weiteren Mitteilung berichtete ROMIJN (1959b) über Ergebnisse mit Kupferazetat und mehreren Aminen, deren Brauchbarkeit er bei 15 Barbituraten untersuchte. Mit 10 Barbituraten traten charakteristische Kristalle auf, die teils rosa, teils violett oder blau gefärbt waren und *in ihrer äußeren Form* beschrieben wurden. Allerdings lassen die Abbildungen erkennen, daß bei dieser Reaktion eine Untersuchung der *kristalloptischen Eigenschaften* möglich wäre, wodurch die Unterscheidung der einzelnen Substanzen verbessert würde. ROMIJN versetzt 1—2 mg Barbiturat mit etwa der gleichen Menge trockenem Kupferazetat und fügt einen Tropfen Methylamin, Äthylamin oder Äthylendiaminhydrochlorid hinzu. Es ist zu vermuten, daß die von ROMIJN beschriebenen und abgebildeten Kristallfällungen auch mit wesentlich kleineren Substanzmengen zu erzielen sind.

Auch ZWIKKER hat 1931 schon Kristallfällungen mit Kupfersulfat-Pyridin beschrieben, auf eine unterschiedliche Dauer der Fällung hingewiesen und die von der Entstehungsart abhängige Größe der Kristalle erwähnt. Nach seinen Versuchen bildet das Pyridin einen Teil der gefärbten Komplexe. Nach Ansäuern mit Salzsäure entfärben sich die Komplexe und die Barbiturate werden wieder frei¹.

Reagenz nach ZWIKKER (1931): 4 ml einer 10%igen wäßrigen Kupfersulfatlösung, 1 ml Pyridin und 5 ml Wasser ergeben eine haltbare, klare, dunkelblau gefärbte Lösung.

Technik

Die zwischen Objektträger und Deckglas fein zerriebene Substanz oder das Sublimat werden mit einem kleinen Tropfen der Reagenzlösung zusammengebracht. Hat man mehr als 50 γ Substanz auf dem Objekt-

¹ ROSENTHALER (Toxikologische Mikroanalyse, Berlin 1935) verwendete ZWIKKERS Reagenz zur mikrokristallinen Ausfällung von violett gefärbten Komplexen bei 10 Barbituraten, die er teils als ungeformte, teils als drusige oder feinkristalline Niederschläge beschrieb.

träger, so ist das günstigste Verhältnis mit der Verteilung von etwa 0,01 ml Reagenz unter einem Deckglas von 18×18 mm erreicht. Bei kleineren Barbituratmengen ist es zweckmäßig, einen kleinen Deckglassplitter oder ein *rundes Deckglas* von 5–10 mm Durchmesser zu nehmen, um damit die Reagenzmenge so klein als möglich zu halten und eine gewisse Mindestkonzentration zu erzielen. Da sich nahe dem Deckglasrand eine Zone der stärksten Anreicherung ausbildet, finden sich hier auch bei sehr kleinen Substanzmengen die typischen Kristalle. Diese entwickeln sich oft nach wenigen Minuten, manchmal erst nach Stunden. Erfassungsgrenze wenige Gamma.

Sind Barbitursalze, etwa aus Tabletten vorhanden, so bilden sich die Komplexkristalle rascher, wenn auch zuerst in etwas abweichender mikrokristalliner Form. Wenn die Substanzen sehr fein pulverisiert sind, können sie gelöst werden und es sind zuerst Tropfen in der charakteristischen rosa Färbung vorhanden, die dann langsam auskristallisieren. Bei Untersuchung im polarisierten Licht lassen sich die Kristallisate leicht finden. Größere Kristalle färben sich gleich an und werden allmählich in die typischen Formen umgewandelt.

Anwendungsbeispiele

Amytal (5-Äthyl-5-isoamylbarbitursäure)¹. Schiefzig überlagerte Plättchen mit sechseckiger Grundform bei asymmetrischer Kantenbildung und nur angedeuteter paralleler Verwachsung. Kantenwinkel 110, 120 und 133°. Auslöschung schief (Abb. 1).

Butobarbital (5-Äthyl-5-(1-methylpropyl)-barbitursäure). Drusige Aggregate von prismatischen Kristallen. Starke Doppelbrechung. Kantenwinkel 74°, Auslöschungsschiefe 12° zur Längsachse. Starker Dichroismus. Bei Zwillingsbildungen wechselnde Winkel. Farbe zart rosa. Entstehen aus Tropfen in 2–3 Std. Länge der Prismen zwischen 120 und 300 μ (Abb. 2, 3).

Butobarbital (5-Äthyl-5-n-butylbarbitursäure). Kristallisation nach $\frac{1}{2}$ Std, vorher rosa gefärbte Lösung. Es bilden sich Drusen und Rosetten, aber auch wenig verwachsene Einzelkristalle (Abb. 4). Rauten mit 2 konvexen Kanten. Rautenwinkel etwa 69°. Auslöschungsschiefe 10° zur geraden Rautenkante. Starker Dichroismus, Absorption in 45°-Stellung zur Auslöschungsrichtung. Doppelbrechung stark. Einzelne Kristalle stets gleichmäßig 185 μ groß.

Cyclopal (5-Cyclopentenyl-5-allylbarbitursäure) (aus Tablette). Nach 20 bis 30 min erste Komplexbildung. Gekreuzte sechseckige Prismen, anfangs auch Spindelformen. 65 und 76° kommen vor! Gekreuzte Zwillinge mit Kreuzungswinkeln von etwa 100° überwiegen. Die Komplexe sind zart rosa gefärbt (Abb. 5).

Dial (5-Allyl-5-allylbarbitursäure). Zahlreiche kleine Kristalle von charakteristischer Form, die sich innerhalb einiger Minuten voll entwickeln und für Stunden unverändert bleiben. Mittlere Größe 50 μ (Abb. 6). Mittlere Doppelbrechung. Deutliche Auslöschungsschiefe in beiden Lagen. Keine meßbaren Kantenwinkel. Zwei- oder Mehrfachverwachsungen sind häufig. Unregelmäßig geformte Drusen. Farbe rosa-violett. Haltbarkeit mehr als 2 Tage.

¹ Wenn nicht anders vermerkt, handelt es sich bei den untersuchten Proben um Reinsubstanzen.

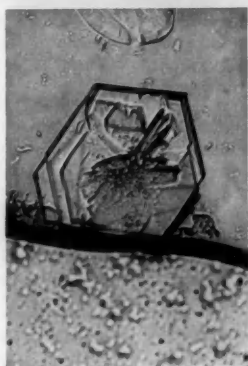
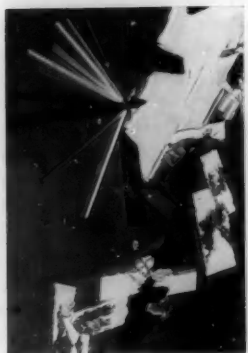
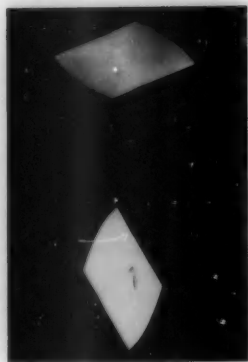
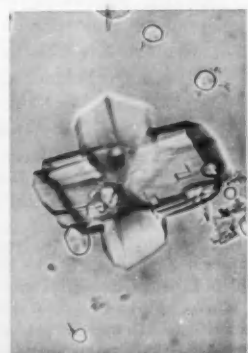
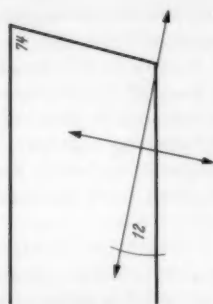
Abb. 1. Anytal, 260 \times , gewöhnliches LichtAbb. 2. Butabarbital, 160 \times , polarisiertes Licht mit schief gekreuzten NikolsAbb. 4. Butabarbital, 200 \times , polarisiertes Licht mit gekreuzten NikolsAbb. 5. Cyclopal aus Tablette, 390 \times , polarisiertes Licht mit schief gekreuzten Nikols

Abb. 3. Butabarbital-Skizze

Abb. 6. Dial, 190 \times , gewöhnliches Licht

Dormovit (5-Furfuryl-5-isopropylbarbitursäure) (aus Tablette). Rosaviolette amorphe Fällungen, nach 2 Std keine Kristallisation.

Eldoral (5-Piperidino-5-äthylbarbitursäure) (aus Tablette). Sehr langsam entwickeln sich rosaviolette Drusen, deren Elemente sehr feingliedrig sind, Größe etwa 120 μ . Stärkere Doppelbrechung, keine genaueren Messungen möglich (Abb. 7).

Evipan (5-Methyl-5-cyclohexenyl-1-methylbarbitursäure). Negativ. Fein gepulverte Substanz löst sich nicht im Reagenz.

Idobutal (5-Allyl-5-n-butylbarbitursäure). Gut ausgebildete rautenförmige und hexagonale Kristalle, teils solitär, teils nahezu parallel verwachsen, mit gerade verlaufenden Längskanten und leicht gebogenen kurzen Kanten. Die Kristalle entstehen sehr rasch, sind im Mittel 10–30 μ groß und altern schnell. Kantenwinkel etwa 64°. Auslöschung etwa 17° zur Längsachse geneigt. Anomales konoskopisches Bild. Pleochroismus in 45°-Stellung, blau (Abb. 8).

Kalypnon (5-Äthyl-5-crotylbarbitursäure). Sofortige Kristallisation von wetzsteinförmigen Kristallen, die mehr oder weniger aggregiert sind. Starke Doppelbrechung. Auslöschung etwa 55° schief zur Längsrichtung. Konoskopisches Bild bei flacher Lagerung des Kristalles: Ein Achsenaustritt des zweiaxigen Kristalles am Rande des Gesichtsfeldes. Starker Pleochroismus. Größe: Durchschnittlich 120 μ lang und 70 μ dick (Abb. 9).

Luminal (5-Äthyl-5-phenylbarbitursäure). Amorphe schollige Substanzen.

Medomin (5-Äthyl-5-cycloheptenylbarbitursäure). In der 1. Viertelstunde teilweise Lösung der Substanz mit typischer Rosafärbung, jedoch keine Kristallbildung. Erste Komplexe nach 5 Std, allmähliche Rosettenbildung. Nach 22 Std typische Komplexe (Abb. 10).

1-Methylveronal (5,5-Diäthyl-1-methylbarbitursäure). Es bilden sich sofort rosa gefärbte isometrische Kristalle, die in kleinen Aggregaten vorliegen (Abb. 11). Selten Einzelstücke zu finden. Größe: 75–85 μ . Meistens Zwillingbildungen und lamelläre Verwachsungen. Auslöschung etwa längs, Kantenwinkel 126°.

Nembutal (5-äthyl-5-(1-methylbutyl)barbitursäures Natrium) (aus Kapsel). Erst nach längerer Zeit bilden sich spärliche Drusen, die aus sehr feinen dünnen Plättchen zusammengesetzt sind. Typisch rosaviolette Farbe. Größe der Drusen zwischen 180 und 250 μ ; die Lamellen liegen in allen Richtungen des Raumes, um radiäre Achsen gedreht. Es wird bei den Einzelkristallen eine sehr schwache Doppelbrechung gefunden. Angedeutete sechseckige Plättchen, von denen stets nur 2–3 Kanten frei vorliegen. Dabei ist der häufigste Winkel 122° (Abb. 12 und 13). Manchmal ist dieser Winkel noch durch eine Zwischenfläche abgestumpft. Auslöschungsrichtung s, Abb. 12. Etwas höhere Erfassungsgrenze als bei den anderen Barbituraten.

Noctal (5-Isopropyl-5- β -bromallylbarbitursäure). Größe: 35–60 μ . Größe, einzeln stehende radiärstrahlige Drusen mit radiär angeordneten Einrisen. Komplexe bilden sich rasch, haben die typische Farbe, starke Doppelbrechung. Kantenwinkel nicht bestimmbar (Abb. 14).

Norevipan (5-Methyl-5-(1-cyclohexen-1-yl)barbitursäure). Negativ. Substanz löst sich nicht.

Numal (5-Allyl-5-isopropylbarbitursäure). Typisch gefärbte, vielfach verwachsene Komplexe. Grundform rautenähnliches Prisma. Dichroismus. Optische Daten schwer bestimmbar und schwankend (Abb. 15). Mittlere Größe der nach kurzer Zeit entwickelten Kristalle 30 μ . Sehr starke Doppelbrechung. Parallelverwachsungen mit rautenförmigen bis sphäritischen Aggregaten. Auslöschung etwa 10° schief zur Hauptverwachsungsrichtung.



Abb. 7. Eldoral, 370 \times , polarisiertes Licht mit
schief gekreuzten Nikols



Abb. 8. Idobutal, 160 \times , gewöhnliches Licht

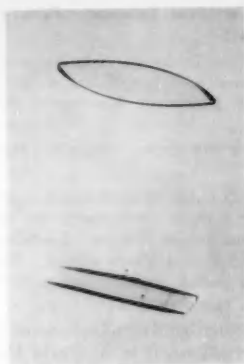


Abb. 9. Kalypton, 220 \times , gewöhnliches Licht



Abb. 10. Medomin, 160 \times , gewöhnliches Licht

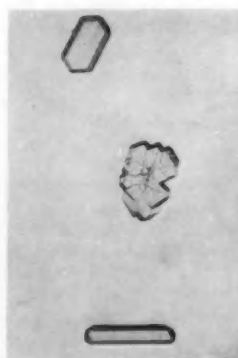


Abb. 11. 1-Methylveronal, 200 \times ,
gewöhnliches Licht



Abb. 12. Nembutal-Skizze



Abb. 13. Nembutal, 150 \times , gewöhnliches Licht

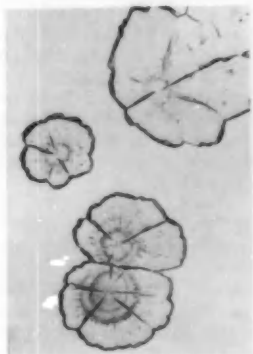


Abb. 14. Noctal, 120 \times , gewöhnliches Licht



Abb. 15. Numal, 280 \times , gewöhnliches Licht



Abb. 16. Pernoxton, 320 \times , gewöhnliches Licht

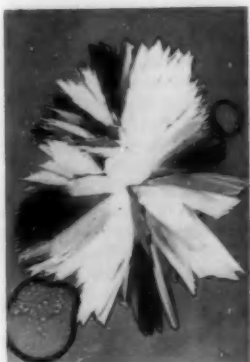


Abb. 17. Phandorm, 300 \times , polarisiertes Licht
mit schief gedrehten Nikols

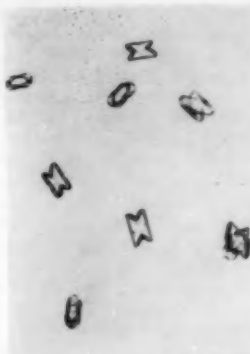


Abb. 18. Prominal, 600 \times , gewöhnliches Licht

Pernocton (5-(1-Methylpropyl)-5- β -bromallylbarbitursäure). Typisch gefärbte Komplexe nach wenigen Minuten, vorwiegend aus dichten rundlichen Aggregaten zusammengesetzt. Solitäre Kristalle, die wenig verwachsen sind, haben undeutete Rautenform mit abgeschmolzenen spitzen Kanten und sind sehr dick. Stark doppelbrechend. γ' diagonal längs. Stumpfer Winkel etwa 120° . Nach 2 Tagen bessere Kantenbildung (Abb. 16).

Phanodorm (5-Äthyl-5-cyclohexenylbarbitursäure). Typisch gefärbte Kristallaggregate mit unregelmäßiger Kantenbildung, bei denen sich nach Stunden undeutete rautenförmige Elemente abzeichnen (Abb. 17). Kristallisationsbeginn nach etwa 40 min. Kantenwinkel unterschiedlich, starke Polarisationsfarben. Auslöschungsschiefe etwa 20° zur Längsrichtung. Größe der Drusen zwischen 80 und $250\ \mu$. Radiärstrahlige und Parallelverwachsung.

Phanodorm-Calcium (5-äthyl-5-cyclohexenylbarbitursaures Calcium). Sehr feine Nadeldrusen, nicht größer als $50\ \mu$ Durchmesser, daneben dichte Drusen, ohne erkennbare Struktur. Vereinzelt in der Randbildung phanodormähnliche Rautenspitzen erkennbar.

Prominal (5-Äthyl-5-phenyl-1-methylbarbitursäure). Nach etwa 20 min treten sehr kleine (20 — $30\ \mu$ lange) Kristalle in Form von gekreuzten Zwillingen (Abb. 18) mit rosavioletter Farbe auf. Im polarisierten Licht schwache Doppelbrechung und deutlich schiefe Auslöschung in der auf Abb. 19 angezeigten Richtung. Der Kreuzungswinkel schwankt. Sehr charakteristische Form, die wir mit keiner anderen Substanz erzielt haben.

Rectidon (5-(1-Methylbutyl)-5- β -bromallylbarbitursäure). Sehr feine radiärstrahlige Drusen. Unterschiedliche Größe: 120 — $250\ \mu$ Durchmesser. Kristallisationsbeginn nach 20 min. Langsame Auskristallisation innerhalb von Stunden, zuweilen auch garbenähnliche Gebilde. Stärkere Doppelbrechung. Einzelne Kristalle schlecht zu erkennen. Auslöschung schief (Abb. 20).

Sandoptal (5-Allyl-5-isobutylbarbitursäure). Zwei Formen:

1. Feinnadelige, dicht stehende Drusen. Auslöschungsschiefe etwa 21° zur Längsachse. γ' längs. Dichroismus schwach braun, in 45° -Stellung (Abb. 21). Kristallisation beginnt sofort.

2. Stärker verwachsene Prismen mit nahezu quer verlaufenden Stirnseiten. Auslöschungsschiefe etwa 30° zur Längsrichtung. γ' quer. Pleochroismus am stärksten nahezu parallel zur Längsrichtung (Abb. 22). Langsame Entwicklung. Es handelt sich um Zwillingsbildungen, die auch als vielfach verwachsene Rauten mit schlecht ausgebildeten Winkeln vorkommen können.

Secobarbital (5-Allyl-5-(1-methylbutyl)barbitursäure). Feingliedrige sphäritische Kristallbildungen von mittlerer Doppelbrechung und 80 — $180\ \mu$ Durchmesser. Aus ihnen wachsen weidenblattförmige, später rautenförmige Kristalle fächerförmig heraus, die seltener solitär angetroffen werden und in 2 verschiedenen Ebenen aufwachsen (Abb. 23). Der Kantenwinkel beträgt 60° , Auslöschungsschiefe 30° . Die typisch gefärbten Komplexe sind nach 10 min entwickelt und lange haltbar (Abb. 24).

Veronal (5-Äthyl-5-äthylbarbitursäure). Gegenüber der morphologischen Vielfalt der 4 bekannten Veronalmodifikationen ist das Bild der Komplexkristalle mit ZWIKKES Reagenz erfreulich gleichförmig: Rhomboedrische Kristalle der charakteristischen rötlich-violetten Farbe entwickeln sich langsam nach etwa 30 min (Abb. 25). Der Kantenwinkel beträgt 76° . Die Auslöschung ist etwa symmetrisch (Abb. 26). Die Kristalle sind optisch positiv einachsig und im konvergenten polarisierten Licht (Konoskop) wird ein monosymmetrisches Interferenzbild mit einer Achse außerhalb des Gesichtsfeldes gefunden. γ' in Längsrichtung. Bei größeren Substanzmengen sind die Rauten verwachsen, zum Teil parallel, zum Teil fächerig.

Bei Verwendung von *Veronal-Natrium* wird eine 2. Form gefunden, die weniger haltbar ist und hauptsächlich aus unter 90° gekreuzten kleinen Zwillingskristallen

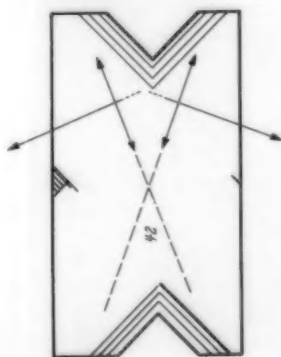


Abb. 19. Prominenz-Skizze



Abb. 20. Rectidon, 165 \times , gewöhnliches Licht

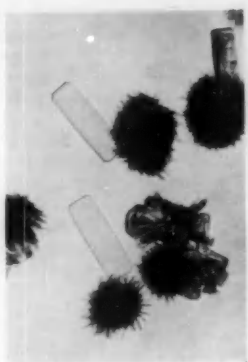


Abb. 21. Sandoptal, 145 \times , gewöhnliches Licht

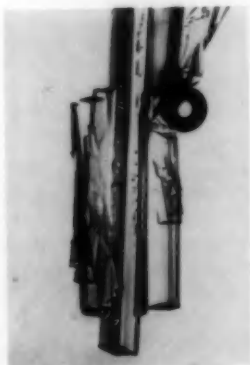


Abb. 22. Sandoptal, 210 \times , gewöhnliches Licht

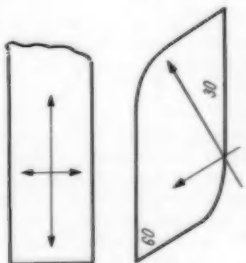


Abb. 23. Secobarbital-Skizze



Abb. 24. Secobarbital, 180 \times , gewöhnliches Licht

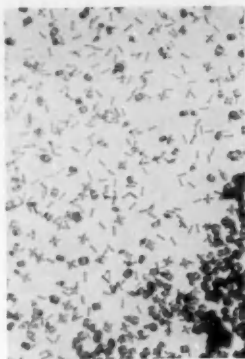


Abb. 27. Veronal-Natrium, 280 \times ,
gewöhnliches Licht



Abb. 30. Thiogenol, 190 \times , gewöhnliches Licht

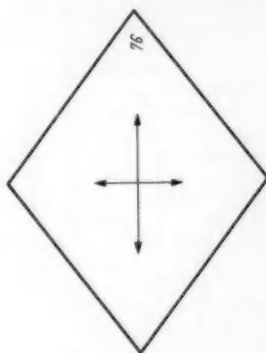


Abb. 26. Veronal-Skizze



Abb. 29. Baytinal, 270 \times , parallel polarisiertes
Licht

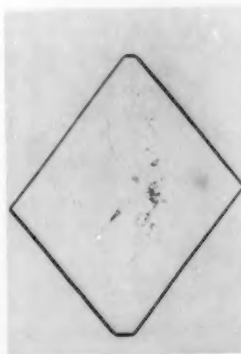


Abb. 25. Veronal, 970 \times , gewöhnliches Licht



Abb. 28. Vesperone, 190 \times , polarisiertes Licht
mit schief gekreuzten Nikols

besteht (Abb. 27). Länge etwa $13\ \mu$, Breite etwa $5\ \mu$; sehr schwache Doppelbrechung; Auslöschungsrichtung nicht genau feststellbar. γ' quer.

Vesperone (5-Allyl-5- β -bromallylbarbitursäure). Feinstrahlige Drusen, streng radiär angeordnet, mit spitz zulaufenden Nadeln. Zackenwinkel etwa 55° . Starke Doppelbrechung. Auslöschung radiär. γ' quer (Abb. 28). Kristallisationsbeginn in wenigen Minuten mit ellipsoiden Formen, die vielfach in der Fläche verwachsen sind (nach 2 Std). Ihre Größe ist durchschnittlich $140\ \mu$.

Baytinal (5-Allyl-5-(1-methylpropyl)-2-thiobarbitursäure). Rasch ausgebildete grünliche stengelige Kriställchen, verfilzt, sehr klein. Länge durchschnittlich $25\ \mu$ bis $35\ \mu$. Breite durchschnittlich $6\text{--}12\ \mu$. Auslöschung gerade. γ' längs. Mittlere Doppelbrechung. Kantenwinkel etwa 90° . Ganz schwacher Dichroismus (Abb. 29).



Abb. 31. Thiogenal, $470\times$, parallel polarisiertes Licht

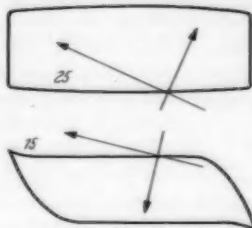


Abb. 32. Trapanal-Skizze

Inactin (5-Äthyl-5-(1-methylpropyl)-2-thiobarbitursäure). Zunächst grüne Lösung, nach Stunden darin breitspindelige kristalloide Tropfen von sehr unterschiedlicher Größe (zwischen 12 und $120\ \mu$) mit rötlichem Farblich, gerader Auslöschung, starker Doppelbrechung. γ' quer. Abgeschmolzene Kanten.

Thiogenal (5-Methylthioäthyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbitursäure). Grüne Lösung, aus der breitblattförmige, sehr kleine Kriställchen wachsen. Diese sind zuerst grünlich, haben aber später mehr Übergangsfarbe zu rosa. Vorwiegend bilden sie Drusen (Abb. 30). Durchmesser der Drusen etwa $50\text{--}60\ \mu$. Größe der Einzelkristalle durchschnittlich $12\text{--}18\ \mu$. Doppelbrechung schwach. Auslöschung etwa gerade. γ' längs (Abb. 31).

Thiogenalsulfoxyd (5-Methylsulfoxyäthyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbitursäure). Gelbgrüne Färbung der Flüssigkeit, keine Kristallisation.

Trapanal (5-Äthyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbitursäure). Zuerst grüngelbe Tröpfchen und Lösung, nach mehreren Stunden bilden sich kleine rosaviolette Kristalle von Weidenblattform, die sowohl auf der Breitseite als auch um 90° gedreht vorkommen (Abb. 32). Teilweise drusige Verwachsungen, mittlere Größe $62\ \mu$. Starke Doppelbrechung, am stärksten auf der Breitseite.

Diskussion

Wie die Abbildungen zeigen, können mit dem alt eingeführten Zwikkerschen Kupfer-Pyridin-Reagenz nicht nur Farbreaktionen von guter Gruppenspezifität, sondern auch mikrokristalline Ausfällungen mit Barbituraten erzielt werden, die sowohl durch ihre charakteristische Farbe als auch durch die bestimmaren optischen Konstanten identifizierbar sind. Besonders wertvoll erscheint die Methode wegen der Erfassungsgrenze von wenigen Gamma. Bis auf Luminal und Dormovit.

die amorphe, aber typisch gefärbte Fällungen ergeben, sowie Evipan und Norevipan, die sich in dem Reagenz nicht verändern, reagieren alle 32 untersuchten Barbiturate und Thiobarbiturate (mit Ausnahme von Thiogensulfoxyd) mit Kristallbildungen. Wir haben eine Auswahl der auftretenden Kristallformen abgebildet, die uns besonders charakteristisch erscheinen. Bei der kristalloptischen Untersuchung ist darauf zu achten, daß die Kristalle plan und möglichst nicht übereinander liegen.

Bei mehreren Vergiftungsfällen (Luminal, Medomin, Prominal, Veronal) konnten Urin- und Organextraktreste mit gutem Erfolg für die genannte Untersuchung verwendet werden. Wenn Barbituratgemische vorlagen, so waren zum Teil abweichende Bilder zu sehen. Deshalb ist die vorherige Auftrennung von Substanzgemischen durch Sublimation oder Chromatographie zu empfehlen. Barbituratoxydationsprodukte ließen sich nicht kristallisieren.

Die beschriebenen Komplexkristalle können sich sehr rasch, aber auch langsam entwickeln. Bei der Beschreibung der einzelnen Substanzen ist das jeweilige Verhalten angegeben. Die charakteristischen Kristallbilder ließen sich auch dann erzielen, wenn ein Barbiturat, z. B. Dial, mit Rizinusöl versetzt zur Reaktion gelangte. Geringfügige fettige Verunreinigungen stören deshalb die Reaktion nicht wesentlich. Die Prüfung von Eukraton und Phenacetin mit der gleichen Technik ergab negativen Reaktionsausfall, während mit Zentropil, Theobromin-Natriumsalicylat, 3 von 12 Sulfonamiden, Aureomycin und Micoren Komplexkristalle gebildet wurden, die aber mit denen der Barbiturate unverwechselbar waren.

Zusammenfassung

Es wird eine Möglichkeit zur mikrochemischen Identifizierung der einzelnen Barbiturate und Thiobarbiturate mit Hilfe der Kupfersulfat-Pyridin-Reaktion nach ZWIKKER angegeben. Mit einer modifizierten Fällungstechnik lassen sich noch wenige Gamma Barbiturat mikroskopisch nachweisen. Die Reaktion ist wegen ihrer Einfachheit und Empfindlichkeit für die forensisch-toxikologische Praxis sehr geeignet und kann neben den bewährten Maßnahmen (Mikrosublimation, Chromatographie, Spektrophotometrie, Komplexkristallbildung nach LÜDXTENGER u. a.) zur Sicherung des Nachweises kleinster Mengen beitragen. Für 32 Barbiturate und Thiobarbiturate wurden bebilderte Angaben über Farbe, Form und die leicht bestimmbaren kristalloptischen Eigenschaften der Zwikker-Komplexe gemacht.

Literatur

- AWE, W., u. W. WINKLER: Zur Kenntnis der Zwickerschen Reaktion. *Arzneimittel-Forsch.* 5, 578 (1955).
BAGGESGAARD-RASMUSSEN, H., and B. JERSLEV: Om kolorimetrisk bestemmelse af barbiturasyrederivater ved hjælp af cobolt-amin-reaktioner. I. *Dansk T. Farm.* 25, 29 (1951).

- BODENDORF, K.: Über den toxikologischen Nachweis von Barbitursäurederivaten. Arch. Pharm. (Weinheim) **270**, 290 (1932).
- BRUNDAGE, J. T., and CH. M. GRUBER: The determination of barbiturates in the blood and the urine by a new method. J. Pharmacol. exp. Ther. **59**, 379 (1937).
- BÜCHI, J., u. X. PERLIA: Beiträge zum Nachweis therapeutisch wichtiger Barbiturate. Pharm. Acta Helv. **29**, 183, 265, 290 (1954).
- COHEN, E. L.: The determination of barbiturates in toxicological and clinical investigations. Amer. J. Pharm. **118**, 40 (1946).
- DELMONICO, E. J.: Tests for derivatives of barbituric acid. Proc. Mayo Clin. **14**, 109 (1939).
- DIETZ, W., u. K. SOEHRING: Experimentelle Beiträge zum Nachweis der Thio-barbitursäuren aus dem Harn mit Hilfe der Papierchromatographie. Arch. Pharm. (Weinheim) **290** (62), 80 (1957).
- FRESENIUS, PH.: Photometrie substituierter Barbitursäuren. Süddtsch. Apoth.-Ztg **80**, 112 (1940).
- GOLDSCHMIDT, S., W. LAMFRECHT u. E. HELMREICH: Die spektrophotometrische Bestimmung von Barbituraten und die Verteilung von Veronal im Organismus. I. Mitt. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **292**, 125 (1953).
- GOMAIER, H. u. H. KRESBACH: Beiträge zum Nachweis der Barbiturate. I. Mitt.: Die Kobalt-Farbreaktion der Barbiturate. II. Mitt.: Die Kupfer-Farbreaktion der Barbiturate. Sci. pharm. (Wien) **19**, 148, 154 (1951).
- HEISE, E., u. K. H. KIMBEL: Nachweis und quantitative Bestimmung von Thio-barbitursäurederivaten. Arzneimitt.-Forsch. **5**, 149 (1955).
- HERWICK, R. P.: The determination of barbituric acid derivatives in urine and tissues. Arch. int. Pharmacodyn. **45**, 160 (1933).
- IVERSEN, M.: On the serveability of Koppányi's method for quantitative determination of barbituric acid derivatives in urine. Acta pharmacol. (Kbh.) **1**, 255 (1945).
- JONSSON, B.: Svensk farm. T. **35**, 659 (1931). Ref. Chem. Zbl. **1932 I**, 712. Zit. GOMAIER u. KRESBACH 1951.
- KAWAHARA, T.: Bestimmung und Extraktion von Barbitursäurederivaten. Jap. J. legal Med. **9**, 116 (1955). Ref. Z. analyt. Chem. **151**, 209 (1956).
- KOPPANYI, TH., J. M. DILLE, W. S. MURPHY and S. KROP: Studies on barbiturates. II. Contributions to methods of barbital research. J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed. **23**, 1074 (1934).
- W. S. MURPHY and S. KROP: Methods and results of barbital research. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **30**, 1405 (1932/33).
- — — Studies on barbiturates. I. Methods of barbital research. Arch. int. Pharmacodyn. **46**, 76 (1933).
- KRAUSE, R. F., and R. F. RILEY: The reliability of the cobalt-isopropylamine color reaction for amytal. J. Pharmacol. exp. Ther. **71**, 287 (1941).
- KRESBACH, H., u. H. GOMAIER: Ein einfacher mikrochemischer Barbituratnachweis für klinische Zwecke. Wien. klin. Wschr. **63**, 476 (1951).
- LANG, W.: Vergleichende Untersuchungen über die Kobaltreaktion der Barbitale. Dtsch. Apoth.-Ztg **96**, 734 (1956).
- LEVY, G. A.: The estimation of barbiturates in blood. Biochem. J. **34**, 73 (1940).
- LINDBERGER, B.: Rättskemiska studier och rön. VI. En för veronalgruppen karaktäristik kopparförening. Hygiea (Stockh.) **87**, 316, 320 (1925).
- LINNELL, W. H.: In: A general survey of the British Pharmacopoeia 1953. London: The Pharmaceutical Press.
- LÜDY-TENGER, F.: Einige mikrochemische Identitätsreaktionen für die pharmazeutische Praxis. Pharm. Acta Helv. **19**, 385 (1944).
- MATTSON, L. N., and W. L. HOLT: The colorimetric determination of barbiturates in pharmaceutical preparations. J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed. **38**, 55 (1949).

- MOHRSCHE, W.: Über den toxikologischen Nachweis von Schlafmitteln der Barbitursäurereihe im ärztlichen Laboratorium. Münch. med. Wschr. 81, 672 (1934).
- NUPPENAU, H.: Holdbarheden af nogle barbitursyrederivater i opløsning. I. Koboltaminreaktionen som kvantitativ bestemmesmethode for barbitursyrederivater. Dansk T. Farm. 28, 194 (1954).
- OETTEL, H.: Über Schlafmittelbestimmungen im Harn, insbesondere bei Schlafmittelmisbrauch. Dtsch. med. Wschr. 62, 1457 (1936).
- Die approximative Schnellbestimmung des Barbitargehaltes im Harn und in Arzneimitteln. Arch. Pharm. (Weinheim) 274, 1 (1936).
- OTTO, F. J.: Zur Ausmittelung der Gifte. Ann. Chem. Pharm. C 100, 39 (1856).
- PARRI, W.: Un gruppo di reazioni colorate del veronal. Boll. chim.-farm. 63, 4011 (1924).
- PAULUS, W., u. O. PRIBILLA: Spektrophotometrische Messungen zur Kobaltreaktion der Barbiturate. Arzneimittelforsch. 3, 478 (1953).
- RAVENTÓS, J.: Method for the estimation of barbituric and thiobarbituric acids in biological materials. Brit. J. Pharmacol. 1, 210 (1946).
- RILEY, R. F., R. F. KRAUSE, L. T. STEADMAN, F. E. HUNTER and H. C. HODGE: Color reaction of barbiturates. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 45, 424 (1940).
- ROMIJN, H. M.: De microchemische identificatie van barbitalen met koper-ammoniak-reagens. Pharm. Weekbl. 92, 397 (1957).
- Een microchemische reactie op methylfenobarbital. Pharm. Weekbl. 94, 102 (1959a).
- Microchemische reacties van barbitalen met koperacetat en aminen. Pharm. Weekbl. 94, 588 (1959b).
- SACK, G.: Ein neues Verfahren der quantitativen Veronalbestimmung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 183, 71 (1936).
- SCHMIDT, Gg.: Ein Vakuumsublimationsgerät zur Trennung und Reinigung kleiner Substanzmengen. Mikrochim. Acta 1959, H. 3, 406.
- Detection and estimation of barbituric acid derivatives. In: Methods of forensic science, vol. I. New York: Intersc. Publ. 1960 (im Druck).
- SCHREIBER, H.: Die Zwikker-Bodendorf-Reaktion. Arch. Toxikol. 17, 53 (1958).
- SHONLE, H. A., A. K. KELTCH, G. F. KEMPF and E. E. SWANSON: The question of elimination of barbituric acid derivatives in the urine with special reference to iso-amyl ethyl barbituric acid (sodium amytal) and 1-methyl-butyl ethyl barbituric acid (pentobarbital sodium). J. Pharmacol. exp. Ther. 49, 393 (1933).
- STAS, J. S.: Recherches médico-légales sur la nicotine, suivies de quelques considérations sur la manière générale de déceler les alcalis organiques dans le cas d'empoisonnement. Bull. Acad. Méd. Belg. 11, 202 (1851).
- VALOV, P.: Rapid qualitative and quantitative determination of barbiturates from postmortem specimens. Industr. engng Chem., analyt. ed. 18, 456 (1946).
- WAGENAAR, G. H.: Identification of perchlorate, persulfate and some other acid radicals with Zwikker's reagent. A sensitive test for copper. Pharm. Weekbl. 77, 465 (1940). Ref. Chem. Abstr. 1940 II, 5785.
- WINTERS, J. H. M.: Bijdrage tot de opsporing der barbitalen bij het toxicologisch onderzoek. Diss. Leiden 1936.
- ZWIKKER, J. J. L.: Het aantonen en het afzonderen van barbitalen bij het toxicologisch onderzoek. Pharm. Weekbl. 68, 975 (1931).
- Complexe verbindingen met diaethylbarbituurzuur. Pharm. Weekbl. 69, 1178 (1932).

Priv.-Doz. Dr. med. GEORG SCHMIDT,
Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen, Universitätsstr. 22

Hinweise für Autoren

Die in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache abgefaßten Manuskripte werden in Maschinschrift auf einseitig beschriebenen Blättern satzfertig erbeten. Der Text ist so kurz wie möglich zu fassen. Am Ende der Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Im Text ist bei der Bezugnahme auf eine andere Arbeit jeweils der betreffende Autorenname zu nennen. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren; nur wenn verschiedene Arbeiten desselben Autors zitiert werden, ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Die gleichen Zahlen stehen dann im Literaturverzeichnis, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit.

Literaturangaben sollen bei Zeitschriftenbeiträgen Autorennamen, Titel der Arbeit, Namen der Zeitschrift, Band-, Seiten- und Jahreszahl entsprechend folgendem Beispiel umfassen: HEUBNER, W., u. W. HERTZSCH: Über Bromderivate des Pentaerythrits. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 220, 251—254 (1953); Literaturangaben von Büchern sollen den Autorennamen, vollständigen Titel des Buches, gegebenenfalls Auflagenbezeichnung, Seitenzahl, Erscheinungsort, Verlag und Jahreszahl enthalten (z. B. EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 16. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1951). Die Zeitschriftenabkürzungen sind den „World Medical Periodicals“ zu entnehmen. Bei früheren Arbeiten aus unserer Zeitschrift wird gebeten, wie folgt zu zitieren: Bis Bd. 13, Heft 10 (1944): „Fühner-Wielands Slg. Vergift.fälle“; bei Arbeiten aus Bd. 14, Heft 1—8 (1952—1954): „Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol.“; ab Bd. 15, Heft 1 (1954): nur „Arch. Toxikol.“. Bei den zitierten Arbeiten vor 1944 ist vor die Angabe der Band-, Seiten- und Jahreszahl noch die Abteilung (A, B oder C) und die Beitragsnummer zu setzen.

Autorennamen und besonders hervorzuhebende Worte, die im Kursivdruck gebracht werden, sind im Manuskript zu unterstreichen. Methodik, Protokolle und weniger wichtige Teile des Textes werden in Kleindruck (Petit) gesetzt.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten eine Fahrenkorrektur. Es wird gebeten, diese sofort durchzusehen und an Herrn Professor Behrens zurückzusenden. In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Abbildungen können in der Regel nicht aufgenommen werden.

Herausgeber und Verlag

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.



Einführung in die Physiologie des Menschen

VON HERMANN REIN †

Dreizehnte und vierzehnte, neubearbeitete Auflage

Herausgegeben von Dr. MAX SCHNEIDER,

o. Professor der Physiologie, Direktor des Instituts für normale und pathologische
Physiologie der Universität Köln

Mit 493 Abbildungen. XII, 765 Seiten Gr.-8°. 1960. Ganzleinen DM 59,60

INHALTSÜBERSICHT

Die sogenannte vegetative Physiologie: Blut. Herz. Blutkreislauf. Atmung. Energiehaushalt. Wärmehaushalt. Ernährung. Verdauung. Niere. Salz-Wasserhaushalt. Stofftransport. Drüsen mit innerer Sekretion · Die sogenannte animalische Physiologie: Peripheres Nervensystem, Muskel. Rückenmark. Peripheres vegetatives Nervensystem. Hirnstamm. Zwischenhirn und Stammganglien. Kleinhirn. Großhirn · Die Physiologie der Sinnesorgane: Allgemeine Sinnesphysiologie. Die somato-viscerale Sensibilität. Der Geschmackssinn. Der Geruchssinn. Das Gehör. Der Gesichtssinn · Sachverzeichnis.

AUS DEN BESPRECHUNGEN DER ZWÖLFTEN AUFLAGE

„Es bleibt bemerkenswert, daß es dem Verfasser gelungen ist, in der kurzen zur Verfügung stehenden Zeit da und dort, wo in der elften Auflage noch Unebenheiten existierten, ausgleichend einzugreifen und dieses wertvolle Lehrbuch der raschen Entwicklung der Physiologie nachzuführen. Das Lehrbuch von Rein-Schneider ist im deutschen Sprachgebiet das führende Lehrbuch der Physiologie und gerade die rasche Folge der Auflagen und die große Aufgeschlossenheit von MAX SCHNEIDER machen es möglich, daß dieses Buch immer aktuell bleibt. In diesem Bestreben sind Autor und Verlag gleichgestimmt, und dazu kann man nur gratulieren.“

Berichte über die ges. Biologie

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

